

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

ÉTUDE
D'UNE
STATISTIQUE DE 50 CANCERS PRIMITIFS
DU FOIE
DANS LA RÉGION LYONNAISE

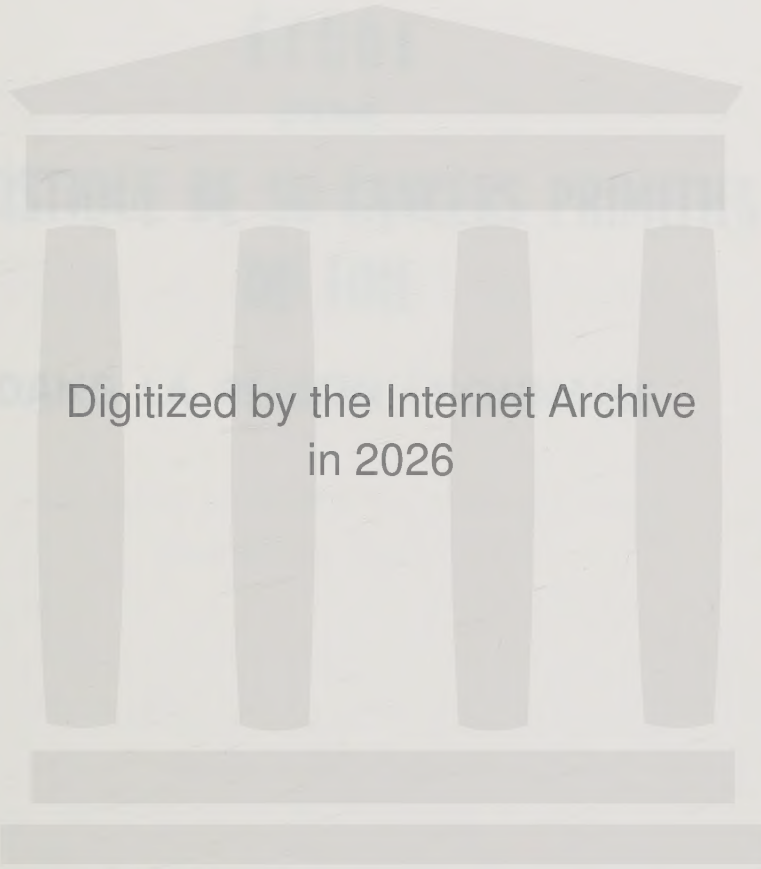
THÈSE
pour le Doctorat de l'Université de Lyon
Section de Médecine

présentée et soutenue publiquement
devant la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de Lyon

le 27 Juin 1964
par

BANKOTO-NGOL'E NKOLO
Alphonse Henri

né le 1916 à IBENGA (Mai-Ndombe) Congo (Léopoldville)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ÉTUDE

D'UNE

**STATISTIQUE DE 50 CANCERS PRIMITIFS
DU FOIE**

DANS LA RÉGION LYONNAISE



UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

ÉTUDE
D'UNE
STATISTIQUE DE 50 CANCERS PRIMITIFS
DU FOIE
DANS LA RÉGION LYONNAISE

THÈSE
pour le Doctorat de l'Université de Lyon
Section de Médecine

présentée et soutenue publiquement
devant la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de Lyon

le 27 Juin 1964

par

BANKOTO-NGOL'E NKOLO
Alphonse Henri

né le 1916 à IBENGA (Mai-Ndombe) Congo (Léopoldville)

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

M. J. LEPINE (Membre de l'Institut)	Doyen Honoraire
M. H. HERMANN (Correspondant de l'Institut)	Doyen Honoraire
M. J.-F. CIER	Doyen
M. M. LEVRAT	Assesseur
M. L. ROVOL	Assesseur

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET

PROFESSEURS

MM. CIBERT	Clinique urologique
PONTHUS	Physique biologique
(détaché à Beyrouth)	
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaire
CROIZAT	Clinique médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
POLLOSSON	Clinique gynécologique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du Travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et Action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et Cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVEN	Pharmacie chimique et Pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et Déontologie
COUDERT	Parasitologie et Pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audio-Phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie
BRUN	Clinique de Pneumo-phtisiologie
CREYSSEL Jean	Chaire de Clinique chirurgicale orthopédique et Traumatologie
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Thérapeutique
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON Jean	Radiologie
JEUNE	Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge
GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et Pathologie obstétricales

PROFESSEURS (suite)

MM. CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
DUMONT Louis	Histologie et embryologie
PERROT	Chimie
CIER J.-F.	Physiologie A
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
MICHAUD Pierre	Clinique de chirurgie cardiaque
X...	Biologie médicale et pharmacodynamie
X...	Clinique des maladies infectieuses

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
BERTOYE	Bactériologie
MANSUY	Neuro-chirurgie
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique
SARROUY	Clinique de Pédiatrie
LACROIX	Hygiène et clinique des maladies des pays chauds
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro-chirurgie
REVOL	Médecine générale
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale
CIER André	Pharmacie chimique et pharmacologie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. Roman	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

MM. CREYSEL Roger	Chimie biologique
THIVOLET	Hygiène
GARIN	Parasitologie
PINET	Electro-radiologie
ODDOUX	Botanique et cryptogamie
de SOLLIERS	Chimie analytique
TOLOT	Médecine du travail
DESPIERRES	Médecine générale
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
de MOURGUES F.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE J.-P.	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
FRANÇOIS	Pédiatrie et puériculture
MICHOULIER	Chirurgie générale
COLOMB	Dermatologie
LAMBERT	Médecine générale
FRIES	Médecine générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine générale
BOUCHET	Anatomie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

MM. DUROUX	Anatomie
BRETTE	Thérapeutique
FAVRE-GILLY	Hématologie
GIROD	Histologie et Embryologie
GRAS	Chimie biologique
MALLEIN	Chimie analytique
RIFFAT	Hygiène
FAUCON	Biologie médicale et Pharmacodynamie
FLANDROIS	Physiologie
VIALIER-RAYNARD	Bactériologie

AGREGES EN EXERCICE

MM. BURTHIAULT	Obstétrique
GIGNOUX	Oto-rhino-laryngologie
GUILLEMIN	Chirurgie générale
JAUBERT de BEAUJEU	Chirurgie générale
MARION Pierre	Chirurgie générale
PLAUCHU	Médecine générale
PONT	Médecine générale
SAUTOT	Chirurgie générale
TRAEGER	Médecine générale
VIGNON	Médecine générale
BONAMOUR	Ophtalmologie
COLIN	Médecine légale
de MOURGUES Georges	Chirurgie générale
DEVIC	Médecine générale
DUMONT Martial	Obstétrique
DURAND	Urologie
FRANCILLON	Chirurgie générale
SAUBIER	Chirurgie générale
SCHOTT	Neuro-psychiatrie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
CHASSARD	Electro-radiologie
FAYSSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto-Rhino-Laryngologie
GARDE	Médecine générale
HUGONNIER	Ophtalmologie
KALB	Pneumo-phtisiologie
LARBRE	Médecine générale
MARET	Chirurgie générale
MORNEX	Médecine générale
NORMAND	Médecine générale
PERRIN André	Médecine générale
BETHENOD	Pédiatrie et Puériculture
DUMAS	Stomatologie
GARMIER	Obstétrique
NOEL	Médecine générale
SCHNEPP	Orthopédie



EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur Marcel GIRARD, Président.
Monsieur le Professeur Agrégé Marcel PLAUCHU.
Monsieur le Professeur Agrégé GUILLEMIN.
Monsieur le Professeur Agrégé M. TOMMASI.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

Cette thèse est dédiée :

A MES PARENTS

NGOL'E NKOLO (*in memoriam*)

MBOLI KOKO

BEKOTO PIERRE

En témoignage de l'amour qu'ils n'ont jamais cessé de me prodiguer, avec mon infinie gratitude et ma grande tendresse.

A MA CHERE FEMME JOSÉPHINE MUALUKE

Son amour, ses conseils et le soutien moral qu'elle m'a apportés font sien ce travail.

A MES CHERS ENFANTS

MARIE-LOUISE (*in memoriam*), ESPÉRANCE-LOUIS, ANGÈLE, FRANÇOISE, MARIE-JOSÉPHINE, NOEL, ANNE, ZÉPHIRINE CYRE, CLETTE-BRIGITTE et EMERY-CLAUDE

Leur présence à mes côtés a été pour moi un grand stimulant. À eux tous, ma tendre affection.

A MES BEAUX PARENTS

Ils m'ont encouragé à persévérer.

A MES CHERS FRERES ET SCEURS

MPEMB'OBANGA

MPI'OLELO LÉON (*in memoriam*)

BITE PIERRE

BOKOL'ETOTI

A TOUS LES MIENS

A L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

Hommage et profonde gratitude.

A MESSIEURS

LE MEDECIN GENERAL J. GALICY
LE PROFESSEUR AGREGE THIVOLET

Notre reconnaissance.

A MADAME BERGER

Secrétaire générale de l'Accueil aux Etudiants étrangers

ET A SON PERSONNEL

Pour le soutien moral et matériel qu'ils nous ont
apporté.

A TOUS MES AMIS

BONGONGO LÉON, BULA SYLVESTRE, DIEKA RAPHAEL,
KANDA EVARISTE, MAKOMBO R.-R., MUZADI CHARLES,
MWAMBA JOSEPH, NGUETE MARTIN, ROBERTO SÉBASTIEN,
SILOU FRANÇOIS, TUMBA ALBERT, MBUYI VALENTIN, MPIA ANTOINE

Nos meilleurs souvenirs.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCEL GIRARD

Professeur de Thérapeutique à la Faculté de Médecine de Lyon

Nous sommes sensible à l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre Jury de thèse. Nous l'en remercions et l'assurons de notre profonde reconnaissance.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MARCEL PLAUCHU

Nous avons suivi son enseignement à la Faculté.

Dans son Service où nous sommes passé comme stagiaire de Sixième, il nous a accueilli avec bienveillance. Nous avons travaillé sous sa conduite et conservons un souvenir agréable et inoubliable de ce laps de temps au cours duquel nous avons pu apprécier ses hautes qualités didactiques et sa grande sympathie.

Notre souhait le plus vif est de ne pas décevoir la confiance qu'il nous a accordée en nous confiant ce travail.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance et le gage de notre respectueuse affection.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GUILLEMIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. TOMMASI

Ils ont bien voulu nous faire l'honneur d'accepter d'être juges de ce travail.

Nous les prions de trouver ici le témoignage de notre gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LECUIRE

Pour la sympathie qu'il a manifestée à notre égard, nous l'assurons de notre sincère reconnaissance.

A MESSIEURS

JEAN-PIERRE REVILLARD

R. GIRARD

Ils ont bien voulu, malgré leurs nombreuses occupations, nous aider à la rédaction de ce travail.

Nous les assurons de notre reconnaissance.

A NOS CAMARADES « INTERNES » ET « EXTERNES »
DES HOPITAUX DE LYON

A MADEMOISELLE CHOLET

A NOS CAMARADES DE SAINT-AUGUSTIN ET JULES-COURMONT

Ils ont su créer dans le Service une ambiance agréable.

Nous les assurons de notre amitié.



INTRODUCTION

Bien que le cancer primitif du foie ait été individualisé pour la première fois en France, cette affection a toujours été considérée dans nos pays comme d'une relative rareté, alors qu'elle semblait être l'apanage des régions intertropicales d'Asie et d'Afrique. Cependant sa recherche systématique, s'appuyant exclusivement sur l'anatomie pathologique, a montré que le cancer primitif du foie était moins rare qu'on ne le croyait.

Certes, sa fréquence dans nos régions ne nous permet pas de réunir un nombre aussi considérable d'observations que les auteurs africains : BERMAN en Afrique du Sud et PAYET à Dakar. Néanmoins les conditions étiologiques — tant ethniques que nutritionnelles ou géographiques (endémie parasitaire) — sont suffisamment différentes entre ces pays et le nôtre pour avoir un retentissement sur les aspects symptomatiques évolutifs, et donner ainsi un nouvel intérêt à une étude réunissant cinquante observations pour la plupart originales.

Quarante et une observations ont été recueillies dans les Services de MM. les Professeurs M. GIRARD et M. PLAUCHU, deux viennent du Service du Professeur A. VACHON, cinq déjà publiées du Service du Professeur A. GUICHARD, une du Service du Professeur LEVRAT (thèse de PHILIPOT, Lyon, 1961), et une du Service du Professeur P. MICHAUD.

Vingt-huit de ces observations ont été rassemblées en 1959 dans l'article original de MM. PLAUCHU et GIRARD (réf. 38) et ont fait l'objet de la thèse de JAKUBOWICZ (réf. 26). Nous avons fait de larges emprunts à ces travaux pour tout ce qui intéresse les observations antérieures à 1959. Nous avons repris la classification des manifestations cliniques proposée dans le travail fondamental de MM. FAUVERT et BENHAMOU (1958, réf. 2, 17) pour rendre plus facile la comparaison entre notre statistique et celle de ces auteurs. L'étude anatomique enfin repose sur la classification établie par ORCEL (réf. 31, 32, 33).

Des différents aspects de cette question nous n'envisagerons que ceux qui nous paraissent mériter l'attention du clinicien par ce qu'ils ont d'utile pour le diagnostic, écartant ainsi toute préoccupation pathogénique ou expérimentale de notre sujet.

Après un bref rappel historique de la question, nous rapporterons, intégrales ou résumées, les cinquante observations dont nous disposons. Nous aborderons successivement l'étude étiologique, clinique, biologique, puis l'anatomie pathologique qui représente actuellement le seul moyen diagnostic formel de cette affection. Nous avons été amenés, en effet, à écarter de notre étude toutes les observations qui ne comportaient pas une confirmation anatomique, obtenue soit par ponction-biopsie du foie, soit par l'autopsie. Nous terminerons enfin par les possibilités thérapeutiques.

Au cours de l'étude clinique, nous envisagerons plus particulièrement deux cas d'association possible du cancer primitif du foie soit avec le diabète (à propos d'un cas), soit avec l'hémochromatose (à propos de trois cas).

HISTORIQUE

En 1812, BAYLE et CAROL individualisent le cancer des autres états pathologiques du foie. Quelques années plus tard, MONNERET établit la distinction entre les formes « primitives » et les formes « consécutives ». A la fin du siècle dernier, la première description anatomique du cancer primitif du foie est réalisée par SABOURIN, dans sa thèse, en 1881, et par HANOT et GILBERT, en 1888, dans leur mémoire sur les maladies du foie. Ces deux derniers auteurs étudient également, pour la première fois, les rapports entre le cancer et la cirrhose.

En 1901, EGCEL fait une rétrospective de la question en analysant tous les cas publiés jusqu'à cette époque et propose une classification histopathologique.

CATALA, en 1921, dans sa thèse inspirée par GARNIER, fait une étude anatomo-pathologique de la question et particulièrement de l'adénome solitaire.

Parmi les nombreux travaux modernes consacrés à l'épithélioma primitif du foie, il convient de citer :

— Ceux de FIESSINGER et LEROUX, en 1943 ; la thèse de GOURY-LAFONT en 1945 ; l'important mémoire de NINARD en 1951 ;

— Ceux d'auteurs africains : PAYET, CAMAIN, PENE ; RICHIR et Coll., à Dakar ; BERMANN, BECKER, en Afrique du Sud ;

— Ceux de l'école parisienne avec ORCEL, pour la partie anatomo-pathologique, et FAUVERT, HARTMANN et BENHAMOU, pour les parties biologiques et clinique ;

— Les rapports de la V^e Réunion plénière des anatomo-pathologistes de langue française, à Strasbourg, le 25 mai 1956, font la synthèse des données modernes sur la question ;

— Ceux de l'école lyonnaise : étude anatomo-pathologique (MM. GUICHARD et TOMMASSI), étude anatomo-clinique (B. JAKUBOWICZ dans sa thèse inspirée par M. PLAUCHU, en 1958, à propos de 28 cancers primitifs du foie), étude des cancers primitifs du foie à évolution lente (thèse de R.-Y. PHILLIPOT, inspirée par le Professeur LEVRAT, en 1961) ;

— Enfin, récemment, au cours des Journées françaises de gastro-entérologie, consacrées aux tumeurs du foie, ont été synthétisées les nouvelles acquisitions relatives aux néoformations hépatiques. A Lyon, MM. PLAUCHU, GIRARD et REVILLARD étudient 50 observations anatomo-cliniques qui constituent la base de notre travail.

Du point de vue expérimental, depuis les travaux de YAMAGIWA, en 1911, sur l'hépatome du rat, on a découvert de nouveaux produits cancérigènes, des facteurs inhibiteurs de l'action des hépatocancérigènes et des facteurs modifiant le temps de latence et l'incidence de l'hépatome. De toutes ces recherches, il convient de retenir :

— Les travaux sur les composés azoïques, par YOSCHIDA (1932), KINSITA (1937), MAGEE et BARNES (1959) ; — La découverte simultanée en Asie et en Afrique des toxines mycéliennes : *Penicillium Islandicum* polluant le riz jaune en Asie, par MIKAYA et Coll. (1959), URAGUCHI et Coll. (1961), et TATSUNO ; *Aspergillus Flavus* (en Afrique) qui pollue l'arachide et d'autres végétaux, par NINARD et INTERMANN (1945), LEBRETON, FRAYSSINET et BOY (1960-1962), SCHENTAL (1961) et SARGEANT ;

— Le rôle favorisant des corticoïdes sur le développement de cancer primitif du foie de type multinodulaire avec un stroma réaction scléreux : Cortisone (HOCH-LIGETI, 1955 — CHANCY et BOY, 1960 — LEBRETON et Coll.) et Triamcinolone (LEBRETON et Coll., réf. 34).

Les incidences cliniques de ces travaux expérimentaux n'apparaissent actuellement que dans des domaines très limités : l'intoxication par le jaune de beurre n'a jamais pu être invoquée avec certitude dans la genèse de l'hépatome humain, le rôle des toxines mycéliennes de l'arachide est à l'étude dans la vallée du Sénégal.

En France, la pathogénie du cancer primitif du foie reste totalement inconnue et les travaux s'orientent surtout vers l'étude des états pathologiques favorisant la genèse du cancer : Cirrhose éthylique ou métabolique.



PREMIERE PARTIE

OBSERVATIONS

CINQ OBSERVATIONS DU SERVICE DU PROFESSEUR A. GUICHARD

OBSERVATION N° 1

Adéno-cancer du foie du type hépatome et cholangiome malins avec nombreuses nécroses ; cirrhose annulaire et pigmentaire du foie chez un homme de 44 ans. Tableau clinique de cirrhose ascitique.

Observation déjà publiée *in extenso* in :

- 1° A. Guichard, J.-P. Delahaye, M. Pellet et M. Tommasi, « Lyon Médical », 1956, 88^e année, T. 196, n° 43, pp. 361-364 : *Adéno-cancer du foie avec cirrhose pigmentaire et hémochromatose* ;
- 2° « Journal de Médecine de Lyon », 5 mai 1958 : *Cancer primitif du foie avec cirrhose et hémochromatose*, pp. 377-491 ; observation I, p. 378 ;
- 3° Observation tirée de la thèse du docteur B. Jakubowicz, 1959, pp. 17-20.

M. A... André, 44 ans, employé de soierie, entre dans le service du Professeur Guichard, à l'Hôtel-Dieu, le 19 janvier 1954 (obs. H 3.889) ; décès le 31 janvier 1954.

I. — *Antécédents* : Rien de particulier dans ses antécédents héréditaires et personnels ; il avoue un alcoolisme modéré à un litre et demi de vin par jour.

II. — *L'affection actuelle* a débuté *un an auparavant*, au début de 1953, par asthénie, amaigrissement, douleurs hépatiques. Depuis dix jours, soit depuis le 9 janvier 1954, il accuse diarrhée et fièvre à 39°.

III. — *Dans le service*, nous pûmes porter le diagnostic de cirrhose pigmentaire :

1° Il existait, en effet, un *gros foie dur et lisse*, débordant de trois travers de doigt, douloureux à la pression, mais sans nodosité ni bosselure : la rate n'était pas perçue et il n'y avait ni ascite, ni circulation collatérale, ni œdème des membres inférieurs.

La température était à 38° 5, le faciès, couperosé, avec un léger subictère conjonctival. Ni sucre, ni albumine dans les urines ;

2° Dès l'entrée avait été notée de façon expresse l'existence d'une *pigmentation brunâtre* du visage, des mains et des jambes, sans tache ardoisée buccale, faisant songer à la cirrhose pigmentaire : il n'y avait aucune glycosurie, la glycémie était à 0,73, mais la *flèche d'hyperglycémie provoquée était très élevée à 1,17*.

Les jours suivants, le malade prend un teint nettement *bronzé* et le diagnostic est affirmé de *cirrhose pigmentaire*. Apparition d'une ascite sanglante, 2,4 mg, de 17 céto-stéroïdes par 24 heures.

Décès brusque le 31 janvier 1954, *douze jours après l'entrée*, d'hémorragie intestinale foudroyante.

IV. — *L'autopsie* montra une discrète ascite hémorragique ; la rate est petite et normale ; hémorragie intestinale diffuse ; poumons, cœur, aorte, reins, surrénales normaux. *Le foie est énorme, lourd, très hypertrophié à 3 kg 850, dur et clouté*. Le lobe gauche est dur et fibreux, mais le lobe droit est plus gros, plus roux, plus granuleux et présente des noyaux jaunes d'or, mal limités, suspects : on les prélève.

EXAMEN HISTOLOGIQUE.

(Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Professeur J.-M. Martin, n° Y 701, 1954 ; examen histologique par MM. A. Guichard et M. Tommasi.)

Trois fragments ont été examinés : l'un prélevé sur un noyau jaunâtre du lobe droit, les deux autres sur le lobe gauche scléreux. Les préparations furent colorées à l'hémalun-phloxine-safran, au trichrome de P. Masson, aux réactifs de Perls et de la mélanine. Nous en étudierons l'architecture générale, puis la structure histologique ; enfin, la disposition de l'hémosidéline retiendra notre attention.

1° *Architecture* topographique des lésions (au faible grossissement) :

a) Le fragment de lobe droit est le siège d'un adéno-cancer avec cirrhose à disposition lobulée : des travées de sclérose dense circonscrivent les lobules néoplasiques qui, arrondis ou polygonaux, apparaissent plus basophiles que les quelques îlots de parenchyme hépatique restants. Ils présentent fréquemment en leur centre un aspect dégénératif et nécrotique.

b) Les fragments du lobe gauche sont étudiés en deuxième lieu :

Dans le premier prédomine une sclérose massive et dense, au sein de laquelle on aperçoit quelques îlots néoplasiques arrondis, quelques coulées cancéreuses allongées ou même des cellules isolées. Les éléments hépatiques normaux sont exceptionnels.

Dans le second fragment, on rencontre un aspect de cirrhose annulaire mixte : d'épaisses bandes conjonctives entourent des lobules soit hépatiques, soit en dégénérescence néoplasique partielle, avec ou sans nécroses centrales.

2° La *structure histologique* est étudiée au fort grossissement. Nous envisagerons la structure des lobules cirrhotiques, puis des lobules partiellement ou totalement néoplasiques, et enfin des lobules nécrotiques dégénératifs. Le tissu de fibrose nous retiendra ensuite.

a) Les *lobules hépatiques* sont de plusieurs ordres : cirrhotiques, néoplasiques ou nécrotiques :

Les *lobules cirrhotiques* ont l'aspect des lobules de la cirrhose annulaire du foie, encerclés par la sclérose, sans stéatose ni altérations cellulaires notables. Nulle part nous n'avons noté d'adénome trabéculaire ou vésiculaire.

Les *lobules cancéreux* sont de plusieurs ordres :

ou bien ce sont des *lobules totalement cancéreux*, abondants dans le lobe droit ; arrondis ou allongés, ils sont constitués par des travées irrégulières de cellules basophiles cubiques à noyaux fréquemment monstrueux, bourgeonnants, incisurés ou multiples. Les figures de mitose sont rares : c'est l'aspect de l' « hépatome malin trabéculaire ».

Par endroits, les cellules affectent une ébauche de différenciation alvéolaire pseudo-sécrétante, ou un aspect « en chaton de bague ». Mais surtout, en certains points du lobe gauche scléreux, elles réalisent des formations allongées ou arrondies pseudocanaliculaires, à cellules monstrueuses du « cholangiome malin » ;

ou bien les *lobules* ne sont que *partiellement cancérisés* ; il s'agit alors de lobules cirrhotiques éosinophiles, qui présentent soit en un point de leur périphérie, soit en leur centre, une transformation néoplasique avec désorganisation et basophilie des travées cancéreuses.

Il a été par endroits aperçu des nids de quatre ou cinq cellules cancéreuses infiltrant les interstices entre les cellules hépatiques normales.

Les *lobules nécrotiques*, enfin, sont du plus haut intérêt. Ils siègent habituellement au sein de lobules cancéreux, et la nécrose y affecte deux aspects principaux :

tantôt persiste une structure « trabéculaire » rappelant la disposition radiaire des travées de Remark ; mais les vestiges cellulaires qui les constituent prennent un aspect « ratatiné », avec noyaux hypercolorables et pycnotiques ;

tantôt il s'agit d'une nécrose « massive », en plages acidophiles peu homogènes, à débris nucléaires, où on ne retrouve aucune structure histologique.

Ces deux aspects coexistent souvent au centre des lobules néoplasiques, la nécrose massive occupant le centre ; ce n'est qu'à l'extrême que se retrouve une couronne de cellules cancéreuses non dégénératives.

b) Le *stroma fibreux* prend, autour des lobules cirrhotiques, l'aspect habituel du stroma de la cirrhose annulaire, fibrillaire dense, avec néocanalicules biliaires abondants et discrète infiltration inflammatoire. Autour des lobules cancéreux, on y observe fréquemment une colonisation secondaire de cellules néoplasiques, groupées en amas allongés, en boyaux pleins ou « à rosettes », ou enfin les aspects cholangiomateux déjà signalés. Souvent existent enfin de volumineux embols néoplasiques dans les espaces lymphatiques, dont les plus gros présentent éventuellement une nécrose centrale.

Il s'agissait donc d'une cirrhose annulaire intense, avec adéno-cancer lobulé et infiltrant, revêtant tantôt le type cholangiome, tantôt le type hépatome malins, mais avec nécroses dégénératives très fréquentes.

3° L'hémossidérine y fut étudiée à l'aide des colorations ordinaires (où elle apparaît sous forme de dépôts brun-roux caractéristiques) et de la coloration de Perls (où son aspect bleu-vert est aisément reconnaissable).

a) Elle apparaît, au faible grossissement, surtout abondante dans les cellules hépatiques des lobules cirrhotiques, dans le stroma fibreux et les zones de nécrose dégénérative ; mais elle est remarquablement et constamment absente des zones néoplasiques non nécrosées ; la coloration de Perls met du reste en évidence une coloration verte plus intense sur le fragment de lobe gauche (où prédomine la cirrhose) que sur les fragments de lobe droit (où prédomine le cancer).

b) Sa topographie est précisée au fort grossissement et offre le plus haut intérêt :

Dans les *lobules cirrhotiques*, elle est très abondante dans la quasi-totalité des cellules hépatiques.

Dans les *lobules cancéreux*, elle est beaucoup plus rare ; les quelques lobules totalement cancéreux sans nécrose en sont totalement dépourvus, ainsi que les embols

intralymphatiques ; la cellule cancéreuse intacte nous est donc apparue constamment, et sur toutes nos préparations, comme complètement dépourvue de pigment.

Quant aux lobules partiellement cancéreux, ils ne sont infiltrés de pigment ferrugineux que dans leur portion non néoplasique ; dès que la travée devient cancéreuse, elle cesse de renfermer du pigment, et l'absence d'hémossidérine permet ainsi pratiquement de différencier les zones néoplasiques des zones non cancéreuses. Les quelques dépôts visibles à la périphérie des lobules cancéreux sont en réalité contenus dans les cellules conjonctives du stroma mais jamais dans les cellules épithéliomateuses.

Enfin, dans les lobules nécrotiques, l'hémossidérine n'est présente que dans le noyau central de « nécrose massive » et en faible quantité dans la couronne de nécrose « trabéculée ». Mais la couronne néoplasique périphérique en est absolument dépourvue.

Dans le stroma fibreux, l'infiltration pigmentaire est abondante autour des lobules de cirrhose, ainsi que dans la paroi de certains néocanalicules biliaires ; l'étude des régions de contact avec les lobules néoplasiques montre que c'est toujours dans les cellules conjonctives du stroma cancéreux, et non dans les cellules cancéreuses elles-mêmes, que siègent les dépôts d'hémossidérine.

En somme existaient, d'une part, une cirrhose annulaire, pigmentaire du foie et, d'autre part, un adéno-cancer du type hépatome et cholangiome malins, avec nombreuses nécroses ; l'hémossidérine est toujours absente des cellules néoplasiques, mais se retrouve dans les zones dégénératives et nécrotiques des lobules cancéreux.

OBSERVATION N° 2

Cirrhose annulaire, pigmentaire, avec adéno-cancer de type hépatome malin chez un homme de 69 ans. Tableau clinique de cirrhose pigmentaire.

Observation déjà publiée *in extenso* par MM. A. Guichard et M. Tommasi : *Cancer primitif du foie avec cirrhose et hémochromatose*, « Journal de Médecine de Lyon », 5 mai 1958, pp. 377-391 ; observation II, p. 380.

Observation tirée de la thèse du Docteur B. Jakubowicz, 1959, p. 21-24.

M. B... Pierre, 69 ans, teinturier, entré le 17 novembre 1953 dans le service du Professeur Guichard, à l'Hôtel-Dieu ; décédé le 4 décembre 1953 (Observation H 3.761).

1° On ne relève rien de notable dans ses antécédents.

2° Il a de tout temps travaillé dans la teinture, a manié de l'acide chlorhydrique et de l'acide formique, si bien que depuis trente ans, dit-il, on note une *épidermite très accentuée des mains et du visage*, suintante et, par places, plus ou moins eczématisée.

3° Il reconnaît un *alcoolisme* important et très accentué, si bien qu'il y a un mois et demi, sur les conseils de son médecin, il a supprimé le vin et toute boisson alcoolisée.

L'affection actuelle remonte à *un an environ*, en novembre 1952, manifestée par des troubles digestifs, un amaigrissement de 15 kilos, des cauchemars nocturnes, épistaxis, hématomatose ; enfin, depuis deux mois sont apparus des *dérobements des jambes*. L'examen montre, dans le service, l'existence d'une *cirrhose du foie avec ascite, circulation collatérale, gros foie* perçu au glaçon, varicosités des pommettes, taches rubis disséminées. Réflexes rutiliens et achilléens normaux, sans polynévrite. Pas de pigmentation, ni sucre, ni albumine dans les urines. La température est *hypothermique*, avec tracé à 36°-36° 5, tombant les sept jours avant la mort à 35° 5-36° et même 35°.

Décès dans la cachexie terminale après quinze jours de séjour dans le service.

4° *L'autopsie*, pratiquée le 4 décembre 1953, montre une abondante *ascite sérobrineuse* (5 litres), une *grosse rate* de 300 g avec *périsplénite*, des *reins* normaux ; l'*aorte* est *athéromateuse* ; le *cœur* est sain, l'*estomac* normal, le *pancréas* également, sans *pancréatite* ni *tumeur*.

Poumons et *surrénales* sont normaux.

Le *foie* présente un *aspect mixte de cancer et de cirrhose de Laënnec* : il y a de gros nodules cancéreux, volumineux, type marron cru, des aspects typiques de « *foie clouté* » de Laënnec, et l'on note tous les intermédiaires entre les grains cirrhotiques et les nodules jaune d'or néoplasiques.

5° *Examen histologique* (Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Professeur J.-F. Martin, coupes n° X 7.704, MM. A. Guichard et M. Tommasi).

Sept fragments ont été examinés, prélevés dans différentes régions de la glande hépatique ; nous étudierons, ici encore, leur architecture topographique générale au faible grossissement, puis le détail de leur structure histologique au fort grossissement, pour terminer sur l'étude plus détaillée de la répartition du pigment dans les lésions.

1° *Architecture topographique* (au faible grossissement) :

Tous les fragments examinés sont le siège d'un épithélioma primitif du foie du type adéno-cancer avec cirrhose ; les lésions sont représentées par un mélange, en proportion variable, de *lobules hépatiques cirrhotiques* éosinophiles où l'on reconnaît parfaitement la structure habituelle de la travée hépatique, encerclés d'anneaux fibreux denses très caractéristiques, et d'*éléments néoplasiques épithéliaux*, plus basophiles, organisés en lobules parfois nécrosés en leur centre, en plages immédiatement contiguës aux lobules cirrhotiques, ou entravées et boyaux isolés au sein d'un stroma tout à fait spécial ; les deux éléments, cirrhotique et néoplasique, se jouxent et s'interpénètrent souvent de façon intime, mais on ne relève pas de prédominance nette de l'un sur l'autre suivant les fragments examinés.

Il est possible, dès le faible grossissement, de relever une différence tinctoriale et morphologique très nette entre le tissu fibreux de la cirrhose et le stroma du cancer dans les régions où celui-ci prend un aspect infiltrant.

2° *Structure histologique* (étudiée au fort grossissement) :

Ici encore, nous envisagerons successivement l'aspect du parenchyme hépatique cirrhotique, de l'épithélioma et, enfin, du stroma conjonctif de la cirrhose et du néoplasme.

a) Les *lobules hépatiques cirrhotiques*, de nombre assez réduit, n'offrent, en dehors de leur surcharge pigmentaire, aucune particularité notable : la stéatose n'y est notée que de façon minime et contingente ; nous n'avons relevé aucune image morphologique d'hyperplasie ou d'adénome ; la structure trabéculée ordinaire est partout conservée.

b) L'*épithélioma* fait montre du plus grand polymorphisme architectural sur l'ensemble des fragments.

Il apparaît, par places, à la périphérie ou au centre des travées hépatiques cirrhotiques, sous forme de rubans et boyaux à cellules polygonales, basophiles, renfermant de nombreuses monstruosité ; ces formations sont souvent en « continuité » directe avec les travées hépatiques, et n'ébauchent aucune différenciation particulière ; en d'autres endroits, en général proches des lobules de cirrhose, l'aspect est très nettement alvéolaire, ou tubulaire et pseudoglandulaire, et réalise des « boyaux pleins » secondairement creusés de lumières ; ces dernières paraissent soit optiquement vides, soit occupées par une gouttelette de substance très réfringente et éosinophile qui n'offre pas l'aspect de la bile.

En d'autres endroits, l'aspect est celui de boyaux et rubans épithéliomateux paucicellulaires, dont les cellules offrent les mêmes caractéristiques que précédemment, mais qui infiltrent un stroma particulier sur lequel nous reviendrons, suivant des modalités rappelant le type « squirreux » ; les différenciations tubulaires et glandu-

lares, au sein de ces vastes plages, sont beaucoup moins nombreuses mais existent en plusieurs points.

Bien que certains éléments épithéliomateux soient parfois assez difficiles à distinguer des néocanalicules biliaires de la cirrhose, nous n'avons observé aucun aspect véritable de « cholangiome » et nous avons tendance à considérer l'épithélioma comme un carcinome *hépatocellulaire*, à différenciations multiples et plus ou moins accentuées suivant les points de la tumeur.

Les *nécroses* intratumorales sont assez fréquentes, mais elles offrent ici l'aspect ordinaire de la nécrose cancéreuse, d'aspect grumeleux éosinophile parsemé de noyaux pycnotiques, sans aucun caractère spécial.

c) Le *tissu conjonctif du stroma* semble constitué de deux composantes assez différentes, comme le soulignait déjà le faible grossissement.

Autour des lobules hépatiques non cancéreux, son aspect est celui du tissu fibreux cirrhotique ordinaire, assez richement cellulaire, renfermant de nombreux néocanalicules biliaires de type habituel et d'assez nombreuses cellules mononucléées souvent groupées en amas et traînées plus denses ; normalement coloré par les réactifs, rien ne le distingue du stroma de la cirrhose annulaire classique, si ce n'est la présence du pigment.

Les formations épithéliomateuses immédiatement contiguës aux lobules de cirrhose sont entourées de ce même stroma. Toutefois, elles ont, par places, tendance à s'entourer d'un stroma différent dont l'aspect rejoint celui que nous allons maintenant décrire.

A *distance*, et dans des régions où l'on ne retrouve pas de tissu hépatique au sein du néoplasme, il est représenté par de vastes plages très pâles, pauvres en cellules, par endroits presque anhistes, d'un collagène œdémateux, hyalin ou faiblement lamellaire, infiltré, comme nous l'avions mentionné plus haut, par des boyaux cancéreux paucicellulaires autour desquels il semble dessiner de petites « alvéoles ». L'aspect général de ce stroma est très différent de celui de la cirrhose précédemment décrit, morphologiquement et du point de vue tinctorial.

Par places, semblent se dessiner au sein de ce stroma des silhouettes de formations lobulées, ou bien il paraît adopter un agencement vaguement trabéculaire : ces aspects donnent l'impression d'une organisation conjonctive postnécrotique soit de lobules cirrhotiques, soit de lobules cancéreux (d'autant qu'ils sont parfois entourés d'éléments néoplasiques intacts). Mais il est impossible de trancher.

En plus d'un point, l'aspect de ces régions aux colorations par l'hémalum-ploxine-safran évoque une surcharge amyloïde, mais les colorations électives au violet de Paris, que nous avons pratiquées, sont demeurées négatives.

Les différences topographiques morphologiques et tinctoriales de ce stroma d'avec celui de la cirrhose nous le feraient volontiers considérer comme un « néo-stroma », en opposition au paléostroma de la cirrhose.

3° *La répartition de l'hémossidéline* offre, ici encore, le plus haut intérêt.

Elle est présente, en quantités variables, dans la quasi-totalité des *cellules hépatiques non cancéreuses*, sous forme de grains et poussières ou d'amas plus gros d'aspect habituel.

Mais *toutes les cellules néoplasiques en sont dépourvues*, quel que soit le type de différenciation que prenne le néoplasme. Ici encore, la présence occasionnelle de pigment est relevée dans les régions contiguës aux lobules cirrhotiques, mais l'étude plus poussée montre, à l'évidence, que le pigment siège dans les cellules conjonctives et histiocytaires situées entre les travées, boyaux et alvéoles néoplasiques, et jamais dans la cellule cancéreuse elle-même.

Nous n'avons pas, dans cette observation, relevé la présence d'hémossidéline en quantités très notables au sein des *nécroses intratumorales*.

La pigmentation infistre également, en grande abondance, le *stroma conjonctif qui encercle les lobules de cirrhose*, sous formes d'amas, blocs et grains ou poussière souvent très abondants, intracellulaires, dans la paroi des néocanalicules biliaires, ou encore libres.

Aux points de contact de ce stroma avec le cancer, l'infiltration pigmentaire reste identique, mais respecte complètement les cellules épithéliales néoplasiques, se contentant de suivre le stroma dans son infiltration intercellulaire au sein du néoplasme (*paléostroma*).

Par contre, les régions entièrement cancéreuses et pourvues du stroma spécial que nous avons plus haut décrit, sont pratiquement dépourvues de pigmentation ; celle-ci n'est retrouvée que de façon très occasionnelle à l'intérieur de quelques macrophages ou des vestiges des travées fibreuses de cirrhose, reconnaissables à leur aspect différent.

En somme, dans cette observation de cirrhose annulaire, pigmentaire, avec adénocancer de type hépatome malin, l'hémosidérine infiltre, ici encore, le tissu cirrhotique et son stroma, mais respecte le néoplasme et son néostroma.

OBSERVATION N° 3

Ulcère de l'estomac non néoplasique. Alcoolisme. Adéno-cancer du foie avec cirrhose (cirrhose annulaire sans stéatose, épithélioma type cholangiome, hépatome, épithélioma atypique). Adénopathies péripancréatiques épithéliomateuses avec lésions de pancréatite d'amont, le pancréas étant indemne de tout épithélioma. Ossification métaplasique et tuberculeuse du poumon.

Observation tirée de la thèse du Docteur B. Jakubowicz, 1959, pp. 24-28.

M. S... Claudius, 73 ans, ancien boucher, a fait deux séjours à l'HôtelDieu dans le Service du Professeur Guichard (du 15 février au 10 mars 1953, du 31 janvier au 4 avril 1955. Décès le 5 avril 1955). Observation H 3.305.

Ce malade a présenté un ulcère chronique et ancien de l'estomac, compliqué d'une cirrhose alcoolique qui se révéla à l'autopsie être un adéno-cancer du foie avec cirrhose.

1° *L'ulcère d'estomac* existe depuis très longtemps. Depuis l'adolescence, il présentait des troubles dyspeptiques de type hyper ou hyposthénique douloureux, sans périodicité, influencés par le régime alimentaire. Le sujet, depuis plus de vingt ans, *consomme du bicarbonate de soude* de jour et de nuit. En 1949, il est soigné dans le Service du Professeur R. Froment pour troubles dyspeptiques avec brûlures de l'estomac. Lors du deuxième séjour dans notre service (31 janvier 1955-4 avril 1955), il avait été noté des brûlures épigastriques continues avec anorexie et digestion lente, insomnie, sans que ces troubles aient pu être attribués, en toute certitude, soit à un ulcère, soit à une gastrite éthylique.

Le *chimisme gastrique* est normo-chlorydrique à 1 et 2,17 le 2 février 1955. Les radiographies gastriques apportèrent des résultats contradictoires : le 21 février 1955, alors qu'avait été porté le diagnostic ferme de gastrite éthylique, elles montrèrent un aspect constant de sténose médio-gastrique à disposition centrale et non excentrique à siège haut (à l'union du tiers supérieur et des deux tiers inférieurs de l'estomac). Le trouble persiste sur tous les clichés, même après morphine.

Les seconds clichés du 5 mars 1955 ne montrent ni ulcère, ni carcinome. Le faux aspect de sténose médio-gastrique a disparu.

Le sujet succomba à un cancer primitif du foie (voir 2° paragraphe) et l'autopsie montra, le 4 mars 1955, l'existence d'un volumineux *ulcère de l'estomac*, en selle,

étendu transversalement sur la petite courbure, adhérent en profondeur à deux grosses adénopathies courant le long du pancréas.

Examen histologique : ulcère chronique simple sans épithélioma.

2° *L'adéno-cancer du foie avec cirrhose* évolua de la façon suivante :

a) en 1953, du 15 février au 8 mars, le malade fait un premier séjour dans le Service pour trachéo-bronchite fébrile grippale simple ;

b) lors du deuxième séjour, du 31 janvier 1955 au 4 avril 1955, *l'alcoolisme fut suspecté* chez ce sujet : ce diagnostic avait été retenu en 1949 dans le Service du Professeur R. Froment où il était impossible de conclure entre ulcère d'estomac et gastrite éthylique, le sujet se plaignant d'insomnies avec cauchemars, zoopsie, rêves professionnels, épistaxis une à deux fois par mois. Faciès variqueux. Prothrombine à 53 % le 2 février 1955. Chimisme gastrique anachlorhydrique le 2 mai 1955 à 1 et 2,17. Tests hépatiques : Gros : +, Hanger : +++, Rouge colloïdal : 5.

3° *Une cirrhose avec œdème, ascite, gros foie*, ne tarda pas à apparaître. Le 31 janvier 1955, le sujet entre dans le Service pour un épisode infectieux fébrile et l'on trouve un œdème massif, dur, gardant le godet, des jambes remontant jusqu'aux genoux, une légère lame d'ascite avec abdomen tendu, circulation collatérale. Ni foie, ni rate perçus, ni ictère.

Le 28 février 1955, la scène se confirme : à la cirrhose s'associe un foie marronné. D'une part, on perçoit, le 28 février, un nodule marronné du lobe gauche du foie et l'on se demande s'il ne s'agirait pas de la métastase hépatique d'un cancer gastrique. Le 14 mars 1955, l'œdème des membres inférieurs s'accroît rapidement. Le 25 mars, il y a une pleine poussée d'ascite abondante qui, ponctionnée, montre un liquide jaune pâle à Rivalta négatif, avec 90 lymphocytes et 10 polynucléaires.

Le sujet meurt le 4 avril 1955.

De nombreux examens de laboratoire ont été pratiqués.

Examen parasitologique des selles négatif le 21 février 1955.

Tension artérielle à 14,5/7.

Réflexes rotuliens et achilléens normaux. Bordet-Wassermann, Kahn, Meinicke négatifs dans le sang.

Ni sucre ni albumine dans les urines.

Temps de saignement : 3 minutes 1/2. Temps de coagulation : 4 minutes (le 2 février).

Azotémie : 0,35 g % (le 2 février), 0,60 g % (le 13 mars).

Protéines totales : 67 g %. Sérine : 36 g %. Globuline : 31 g %. Sérine/Globuline : 1,16 (le 5 février).

Examen du sang :

Globules rouges : 2.830.000.

Globules blancs : 4.000.

Polynucléaires neutrophiles	54 %
Polynucléaires éosinophiles	9 %
Lymphomonocytes	37 %

Epreuves normales du métabolisme hydrocarburé : glycémie basse au départ à 0,55 g % et 0,74 g %. Flèche d'hyperglycémie provoquée augmentée à 1 g le 5 février (0,55 g %, 1,52 g %) sans glycosurie. Flèche normale d'hypoglycémie (0,74 g %, 0,49 g %, 0,25 g %).

4° *L'autopsie*, pratiquée le 5 avril 1955, montra, outre l'ulcère en selle de la petite courbure gastrique (voir chapitre n° 1), une ascite séro-fibrineuse de 4 litres, un adéno-cancer du foie avec cirrhose : le lobe droit du foie présente, d'une part une cirrhose de type habituel, d'autre part de nombreux nodules épithéliomateux méta-

statiques. Sur le lobe gauche, on affirme l'adéno-cancer du foie avec cirrhose : la cirrhose est parsemée de multiples points jaune d'or, soit blanchâtres, soit roses, soit verts à tous les stades.

Il existe de volumineuses *adénopathies péri-pancréatiques*, les unes au contact de la tête du pancréas, de nature épithéliomateuse, les autres, moins volumineuses. Le corps et la queue sont le siège d'une pancréatite d'amont pseudokystique.

Reins, surrénales, aorte, cœur normaux. On prélève un nodule calcifié du poumon.

5° Ce fut l'*examen histologique* qui affirma le véritable diagnostic : Ulcère simple de l'estomac, adéno-cancer du foie avec cirrhose, adénopathies néoplasiques péripancréatiques avec pancréatite d'amont. Pancréas non néoplasique. Ossification complexe pulmonaire avec vieux foyer tuberculeux (Laboratoire d'Anatomie Pathologique de Lyon, Professeur A. Guichard, Z 4.176, Z 4.167, Z 4.057, Z 3.809, Z 3.281, 3.763, Z 3.764, Z 3.638).

a) L'*adéno-cancer du foie avec cirrhose* put être affirmé de façon certaine (Z 4.176, Z 3.281, Z 3.638).

Sur un premier fragment (Z 4.176), on constate une *cirrhose annulaire sans stéatose*, la fibrose est circulaire, annulaire, périlobulaire. De nombreux nodules revêtent le type de l'adénome trabéculaire, sous forme vésiculaire. Certains lobules prennent l'aspect de l'*hépatome trabéculaire* malin à petites cellules éosinophiles, chromophiles. Certains de ces boyaux sont à leur périphérie particulièrement nécrosés. Certaines de ces formations trabéculaires se résolvent en leur centre en cellules d'aspect spineux rappelant les cellules muqueuses de Malpighi, mais sans métaplasie vraie.

Sur un deuxième fragment (Z 4.176), l'aspect est le même : les îlots d'hépatome malin trabéculaire présentent à leur périphérie une zone nécrotique et, au voisinage de cette zone, les cellules épithéliales éosinophiles prennent un aspect basophile, d'aspect, cette fois, franchement épithéliomateux.

Sur un troisième fragment (Z 3.281) de très grande dimension, l'aspect est celui exclusif de la *cirrhose annulaire du foie* de type habituel. Il n'y a pas de stéatose des lobules. En un seul point de cette très vaste préparation, *aspect d'hépatome malin trabéculaire* avec mitoses, disposition atypique des noyaux signant la malignité, malgré la disposition très régulièrement ordonnée des travées de Remak.

Sur un quatrième fragment (Z 3.281), la *cirrhose* est nette, l'*hépatome trabéculaire malin* est encore plus net, de type nécrotique. Le centre de certains lobules est constitué de boyaux épithéliaux pleins fortement chromophiles et ces boyaux épithéliaux ceinturent des lobules adénomateux trabéculaires à cellules éosinophiles très denses.

Sur le cinquième et le sixième fragments (Z 3.638), on note une *cirrhose* lobulée sans stéatose, qui se complique parfois d'un *épithélioma atypique* sans cholangiome, sans aspect d'hépatome et dont la structure rappelle tout à fait les métastases des ganglions péripancréatiques.

Sur le septième et le huitième fragments (Z 3.638), l'aspect est celui de l'*épithélioma* tantôt *atypique* (comme le précédent ou celui des ganglions péripancréatiques), tantôt type *cholangiome*, tantôt *trabéculaire du foie*. On observe également certains lobules néoplasiques sous la forme de ces petites cellules éosinophiles, fortement chromophiles, telles qu'elles ont été décrites dans les lobules mixtes. Certains de ces aspects sont rencontrés sous forme d'embolies intra-vasculaires.

Sur le neuvième fragment (Z 3.638), le *foie est tout entier néoplasique* : les lobules néoplasiques sont constitués à la périphérie de cellules basophiles foncées qui, au centre, se résolvent en cellules claires « type carreau de cuisine » d'aspect malpighien. Il existe des nécroses massives du foie.

- b) *Les adénopathies péripancréatiques* (Z 3.809, Z 3.281) sont tantôt normales, tantôt envahies par un épithélioma atypique.

Deux fragments (Z 3.809 et Z 3.763) montrent deux *ganglions lymphatiques péripancréatiques normaux*, indemnes de tout épithélioma.

Trois fragments (Z 3.281, Z 3.763) montrent *trois ganglions lymphatiques péripancréatiques, envahis par un épithélioma atypique*, à disposition anaplasique ou parfois trabéculaire, rappelant les zones d'épithélioma atypique de l'adéno-cancer du foie avec cirrhose (Z 3.638). A la périphérie, tissu lymphoïde normal du ganglion.

Ces adénopathies sont certainement responsables des altérations dites de « pancréatite d'amont ».

- c) *Le pancréas est indemne de tout épithélioma*. Les adénopathies métastatiques du cancer du foie qui l'entourent ont entraîné des lésions de *pancréatite d'amont* (Z 4.057, Z 3.763, Z 3.764, Z 4.167).

On observe en effet des altérations de *pancréatite sclérokyستique* : acinis pancréatiques et îlots de Langerhans sains, dilatation kystique de tous les canaux excréteurs sans concrétion ni formation calcaires (Z 4.167, Z 4.057, Z 3.763, Z 3.764). A la périphérie, pancréatite scléreuse disséquante (Z 4.057). Au voisinage, involution adipeuse du pancréas (Z 4.167, Z 3.764), ou plaques de nécrose pancréatique comme on en observe dans les cytotéatonécroses (Z 4.057, deux fragments).

- d) *Le rein est normal* (Z 3.809) ;

le fragment *d'estomac* est normal sans épithélioma (Z 3.809) ;

le fragment *de poumon* (Z 4.167) montre, dans un parenchyme alvéolaire normal, une *formation tuberculeuse nécrotique gommeuse et calcifiée avec bronchectasie et os métaplasique faite*

— d'un nodule fibreux collagène dense,

— renfermant des cristaux de cholestérine en aiguilles claires,

— de nombreuses ossifications métaplasiques avec moelle adipeuse, centrale, tatouée d'anthraxose.

— Au voisinage, nodule caséux nécrotique avec vestiges vasculaires d'orientation seule visible, avec réseau élastique rompu et nécrosé. A la périphérie de cette formation, une *cellule géante de Langhans* signe la tuberculose.

— Au contact, *dilatation bronchique* très nette avec épithélium cylindrique net et mucus coagulé endobronchique, en amas concentriques.

OBSERVATION N° 4

Myélose aleucémique décalcifiante à forme médullaire pure, existant depuis douze ans. Apparition après ces douze années d'un cancer du foie à marche rapide avec ascite hémorragique. L'autopsie macroscopique ne soupçonne pas la cirrhose, mais affirme le cancer. L'examen affirme la cirrhose et l'adéno-cancer avec cirrhose.

Observation H 3.567

(tirée de la thèse du Docteur B. Jakubowicz, 1959, pp. 28-31)

M. V... Henri, 68 ans, a fait trois séjours à l'Hôtel-Dieu dans le Service du Professeur A. Guichard, du 8 juin au 12 août 1953, du 3 novembre au 26 novembre 1953, du 31 juillet au 16 août 1956, pour une *myélose aleucémique décalcifiante à forme médullaire pure*. Quatrième séjour du 18 novembre 1956 au 23 mars 1957. Décès par *adéno-cancer du foie avec cirrhose*.

1° *La myélose aleucémique décalcifiante à forme médullaire pure* a déjà été publiée in article A. Guichard, J. Maîtreperrière et R. Putelat : *A propos de deux nouveaux*

cas de myélose aleucémique décalcifiante, « Lyon Médical », n° 9, du 28 février 1954, pp. 189-193. Observation 2, p. 190.

A) *Résumé* (publié *in* article précédent) : grande ostéomalacie rachidienne, douloureuse masculine évoluant depuis neuf ans chez un homme de 68 ans avec impotence fonctionnelle, douleurs à la pression des os, télescopage du tronc, os du bassin clairs, aplatissement des corps vertébraux, épaississement des disques, signe de l'ourlet, calcification de l'aorte abdominale. Quatre myélocytes et un érythroblaste dans le sang, note myéloïde du médullogramme. Guérison des signes fonctionnels par les fixateurs de calcium et la caryolysine intramusculaire.

B) *Fin et suite de l'observation* (non publiée en 1954, publiée en 1957) :

a) Le 18 mai 1956, il est vu à la consultation et se plaint de quelques douleurs dans l'aile iliaque gauche. Il prend régulièrement 5 gouttes de Stérogyl par jour.

Le 27 mai 1956, les douleurs se sont calmées. Les 5 gouttes de Stérogyl sont prises régulièrement. L'hémogramme est normal le 26 juin 1956 : globules rouges : 4.600.000 ; globules blancs : 6.000 ; hémoglobine : 91 % ; valeur globulaire : 0,94 ; polynucléaires neutrophiles : 56 % ; lymphocytes : 10 % ; moyens monocytes : 28 % ; monocytes : 6 %.

b) Le 31 juillet 1956, le malade prend régulièrement son Stérogyl. Guérison complète jusqu'à un petit lumbago d'effort. Albumine urinaire : 3 cg sans corps réflingents (2 août 1956).

Electrophorèse (11 août 1956) :

Albumine		33
α_1 Globuline		7,8
α_2 Globuline		14,3
β Globuline		11,1
γ Globuline		33,7

c) Le 18 novembre 1956, le malade revient dans le Service porteur déjà de l'adéno-cancer du foie avec cirrhose qui l'ammènera le 23 mars 1957 (voir paragraphe 2). Il revient pour la reprise des douleurs ostéomalaciques pour lesquelles, du 18 novembre 1956 au 14 décembre 1956, il va continuer le Stérogyl 5 gouttes (qu'il prend presque régulièrement depuis trois ans, depuis le 8 juin 1953) et pour lesquelles pendant ces 26 jours il a pris 4 comprimés de Misulban par jour. L'électrophorèse est subnormale le 27 novembre 1956 (albumine : 42,5 ; α_1 globuline : 4,3 ; α_2 globuline : 9,1 ; β globuline : 8,4 ; γ globuline : 35,7).

Le sang est normal le 9 décembre 1956.

Globules rouges : 4.100.000.

Globules blancs : 3.800.

Polynucléaires neutrophiles	...	75 %
Polynucléaires éosinophiles	...	1 %
Polynucléaires basophiles		1 %
Grands monocytes		5 %
Moyens monocytes		5 %
Lymphocytes		13 %

d) Du 18 novembre 1956 du 23 mars 1957, du fait de l'adéno-cancer du foie avec cirrhose, l'anémie va apparaître (2.960.000, 2.240.000 et 2.270.000 globules rouges les 4 février, 7 et 19 mars 1957), les plaquettes vont diminuer (109.000 et 50.000 les 4 février et 19 mars 1957), cependant que les globules blancs restaient normaux (9.200, 3.000, 5.000 les 4 février, 7 et 19 mars) et l'hémogramme normal, notamment le 19 mars, quatre jours avant la mort survenue le 23 mars 1957. (Polynucléaires neutrophiles 83, 68 et 79 ; poly-

nucléaires éosinophiles 3-2 et 1 ; polynucléaires basophiles 0-1 et 0 ; lymphocytes 8-20 et 12 ; monocytes 6-9 et 8, les 4 février, 7 et 19 mars).

Le 19 mars 1957, quatre jours avant la mort, l'héماغramme était donc normal (avec 2.270.000 globules rouges par le cancer du foie, 50.000 plaquettes, 5.000 globules blancs, 79 % de polynucléaires neutrophiles, 1 % de polynucléaires éosinophiles, 12 % de lymphocytes, 8 % de monocytes).

- e) Autopsie le 24 mars 1957 : Outre l'adéno-cancer du foie avec cirrhose (voir plus bas), on trouve un *ramollissement diffus* des os sans métastase. L'os vertébral, les côtes se coupent au scalpel avec la plus grande facilité.

Il a été examiné microscopiquement le corps vertébral de la troisième vertèbre lombaire et le manubrium sternal (Laboratoire d'Anatomie Pathologique de Lyon, Professeur A. Guichard, AB 2.397).

Ces deux fragments d'os présentent :

- 1° Une *décalcification* très nette type *ostéoporose* : raréfaction de la corticale, rupture partielle de celle-ci. Diminution du nombre et du volume des travées osseuses. Agrandissement des alvéoles médullaires.
- 2° La *myélose* est visible à la densité du parenchyme myéloïde qui occupe les deux tiers du tissu médullaire pour un tiers du tissu adipeux. Pas de plasmocytes ni de myélosarcome, mais hyperplasie myéloïde tripartite. La numération des éléments médullaires a permis de compter 21 polynucléaires (dont trois éosinophiles), 47 éléments mononucléés (myélocytes probables). 32 érythroblastes pour cent. Deux éléments en mitose.

La persistance d'un tiers environ de moelle adipeuse élimine la leucémie.

Ganglions lymphatiques, rate, foie normaux (en dehors du cancer du foie) sans éléments myéloïdes.

2° L'*adéno-cancer du foie avec cirrhose* apparut en novembre 1956, après douze ans d'évolution de la myélose aleucémique décalcifiante (ayant débuté elle-même en 1944, cinq ans avant la première hospitalisation, soignée trois ans de août 1953 à novembre 1956).

- A) Le début se fit début novembre 1956 par la réapparition, malgré les cinq gouttes de Stérogyl quotidiennes prises depuis trois ans, *des douleurs lombaires*. Au Stérogyl on adjoignit, du 18 novembre au 14 décembre 1956, quatre comprimés de Misulban par jour durant la dernière hospitalisation du malade du 18 novembre 1956 au 22 mars 1957. Puis la *fièvre* monta à 38°5 avec clochers intermittents à 39°. Se manifesteront ensuite une *constipation* importante, *des douleurs épigastriques* en barre.

- B) Le 25 janvier 1957, on constate un plastron induré épigastrique. Le lavement baryté montre un *colon normal*. La radiographie révèle un *aspect marécageux de la petite courbure gastrique*. Puis apparut une *masse indurée, arrondie, douloureuse*, grosse comme une figue, *au lobe gauche du foie*. Le chimisme gastrique est anachlorhydrique à 0,91 et 2,03 le 25 janvier 1957. L'anémie tombe à 2.960.000 globules rouges avec 109.000 plaquettes et à 2.270.000 globules rouges avec 50.000 plaquettes le 4 février et le 19 mars 1957.

Décès le 23 mars 1957.

- C) Autopsie le 23 mars 1957 : Elle révèle 3 litres d'*ascite hémorragique avec purpura des plèvres et du péritoine*. Le foie présente un aspect de cancer du foie. Il y a une infinité de nodules néoplasiques encéphaloïdes, en saillie, enchatonnés, hémorragiques. Le foie ne présente *aucun aspect macroscopique de cirrhose*. Tout le lobe gauche est le siège d'un cancer encéphaloïde, gros comme un poing, adhérent au canal pylorique.

Rate normale, aorte athéromateuse, reins kystiques, œsophage, estomac, poumons normaux. Diverticule de Meckel. Le pancréas est normal avec un chapelet de ganglions. Surrénales et cœur normaux.

D) *Examen histopathologique* (Professeur A. Guichard, AB 2.397)... montra le cancer du foie et la cirrhose.

Les deux fragments de foie présentent :

- a) Une cirrhose annulaire du type ordinaire ;
 - b) Un hépatome malin, trabéculaire, nécrotique ou abcédé ;
 - c) L'aspect est net d'adéno-cancer du foie avec cirrhose avec juxtaposition de lobules hépatiques cirrhotiques, néoplasiques, nécrotiques et abcédés.
- Rate, ganglions, diverticules de Meckel normaux.

OBSERVATION N° 5

Alcoolisme certain et professionnel. Cirrhose ascitique du foie à marche rapide. Foie pour une grande part atteint de cirrhose du foie (cirrhose lobulaire avec adénomes sans stéatose) et une autre part de cancer du foie (cholangiome, hépatome, lobules nécrotiques).

Observation tirée de la thèse du Docteur B. Jakubowicz, 1959, pp. 32-34.

M. Cl... Claude, âgé de 60 ans (H 2.935), représentant immobilier, a séjourné à l'Hôtel-Dieu dans le service du Professeur A. Guichard, du 12 au 19 décembre 1955. Le malade est envoyé par son médecin pour une cirrhose du foie avec ascite.

Il a eu huit frères, dont deux sont morts en bas âge et l'un des six autres a été opéré par le Professeur Peycelon d'un ulcère à l'estomac. Il est marié, n'a pas d'enfants.

Il accuse un *éthylisme* d'ordre professionnel qui devient d'inclination et d'habitude, Rêves professionnels et zoopsie.

Le début de l'affection actuelle a eu lieu *quatre mois avant*, en octobre 1955, par de l'enflure des jambes avec augmentation du volume du ventre. Pas d'anorexie. Son médecin traitant lui ponctionne son ascite deux fois : six litres la première et six litres la deuxième (le 10 décembre 1955).

Dans le service, on constate une *cirrhose ascitique alcoolique du foie* avec volumineux œdème à godet des chevilles et des cuisses, circulation collatérale, signe du flot, ascite volumineuse, foie douloureux, signe du lacet négatif, purpura des jambes. En outre, sub-ictère des téguments et urines ictériques.

La tension artérielle est à 13,5/6 .

La prothrombine est à 34 %.

Azotémie : 0,64 g %.

Protéines totales : 70 g % . Sérine : 20 g % . Globuline . 50 g % . Sérine/Globuline : 0,40.

Le 16 décembre 1955 : urobiline + dans les urines ; 1 % de reticulocytes dans le sang.

On institue un traitement avec novuril, docémine, percotène, lobamine, transfusion de plasma .

Décès brusque le 19 décembre 1955 par une hématomère foudroyante.

L'autopsie (20 décembre 1955, Professeur A. Guichard) montre la présence de sang noir dans l'estomac, un pancréas, une vésicule biliaire, des reins, des surrénales, un cœur et une aorte normaux. Aucun épithélioma gastrique ou viscéral (autres que l'épithélioma du foie). Aspect atrophique et caoutchouté du lobe supérieur du

poumon droit. Splénisation hémorragique des lobes inférieurs des deux poumons. Il y a dix litres d'ascite dans le péritoine. Le foie présente deux sortes de lésions :

- 1° *Les trois quarts inférieurs du lobe droit et du lobe gauche* présentent l'aspect de la *cirrhose cloutée de Laënnec*, atrophique, à grains très fins, sans îlots néoplasiques apparents à la surface. La section du foie montre l'absence de tout néoplasme et l'existence d'une cirrhose cloutée, dans la moitié inférieure du lobe gauche et dans le lobe moyen. Par contre, la section de la moitié inférieure du lobe droit, extérieurement intacte, révèle l'existence de cinq à six lobules verts, épithéliomateux.
- 2° *C'est dans le quart supérieur du lobe droit et du lobe gauche* qu'il existe de *gros nodules néoplasiques*, en saillie, colorés en jaune et en vert, gros comme des cerises et des petits pois ; certains d'entre eux sont très évocateurs de pois chiches ou de haricots de toutes teintes, enchatonnés dans un tissu scléreux ; les uns ont une teinte verte, les autres jaune. Le tiers supérieur du lobe droit présente en outre de gros nodules blanchâtres lardacés.

L'examen histologique (Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Professeur A. Guichard) a porté sur :

- le pancréas (AA 2.610) : normal.
- de multiples fragments de foie.

- a) *Dans la zone où prédomine le cancer : moitié supérieure des lobes droit, moyen et gauche* (3 coupes AA 2.610 et AA 1.676), l'aspect est celui du *cholangiome malin* : dans de multiples zones fibreuses il existe de multiples boyaux glanduliformes qui se raccordent aux travées hépatiques (AA 1.676). Sur les deux autres coupes (AA 2.610), l'aspect est le même : la coupe est très polymorphe. Tantôt la fibrose domine, tantôt elle circonscrit des lobules hépatiques encore reconnaissables. Ces lobules hépatiques, pour la plupart, figurent ceux du cholangiome malin. La disposition lobulée encore reconnaissable est occupée par des formations canaliculaires pourvues d'une lumière couvrant des champs entiers du microscope. Sur toute la coupe, très vaste, l'aspect est le même du cholangiome malin lobulé. Le second fragment montre le même aspect. Il y a cependant ici, à côté des plages de parenchyme malin, des images de lobules adénomateux ou non, les uns de structure conservée, les autres nécrotiques. Sur cette coupe prédominant donc le cholangiome malin et les lobules cirrhotiques ou adénomateux nécrosés.
- b) *Dans la zone où prédomine la cirrhose* (moitié inférieure des lobes droit et gauche) : neuf fragments envoyés (cinq de la moitié inférieure du lobe droit, deux de la moitié inférieure du lobe moyen, deux de la moitié inférieure du lobe gauche AA 1.896).

Huit fragments sur neuf présentent uniquement des lésions de cirrhose du foie (quatre du lobe droit, deux du lobe moyen, deux du lobe gauche) du type *annulaire lobulé classique* : un tissu conjonctif fibreux, très riche en éléments lymphoïdes, en néocanalicules biliaires, circonscrit de façon circulaire les lobules. Ceux-ci sont soit de petite, soit de grande taille. Certains d'entre eux sont stéatosiques. Il en a été vu d'adénomateux réalisant un adénome trabéculaire et vésiculaire. En surface, la capsule de Gilson paraît ondulée et sous elle, dans les parties superficielles, on aperçoit de gros canalicules biliaires de grande taille.

Sur un seul fragment, aspect d'adéno-cancer du foie avec cirrhose (zone de la moitié inférieure du lobe droit, de cirrhose pure avec cinq à six lobules vert olive, cancéreux). Ce fragment renferme, d'une part, des aspects de cholangiome malin : plages entières où il persiste encore une disposition lobulée et constituées de canaux glanduliformes dont le polymorphisme, l'aspect dense et irrégulier signent la nature épithéliomateuse. Tout le reste de la coupe est occupé par une cirrhose de type lobulée habituelle. On doit noter cependant

un adénome trabéculaire de grande taille qui, par places, présente un aspect vésiculaire avec des travées hépatiques limitant des cavités glandulaires remplies de bile. D'autres formations adénomateuses sont nécrosées en leur centre (adénome trabéculaire nécrotique) sans aucune dégénérescence épithéliomateuse.

VINGT-DEUX OBSERVATIONS DU SERVICE DU PROFESSEUR M. GIRARD

OBSERVATION N° 6

Cancer primitif du foie à forme histologique d'hépatome sans cirrhose chez une malade de 48 ans, non éthylique. Forme clinique de cirrhose maligne évoluant en deux mois.

Observation résumée (Service du Professeur M. Girard, n° 283).

Observation tirée de la thèse du Docteur B. Jakubowicz, 1959, p. 34-35.

Mme M... Philomène, 48 ans, commerçante, sans antécédents particuliers, entre dans le Service, le 30 mars 1949, pour une *baisse de l'état général*, à la suite d'une grippe survenue deux mois auparavant. Depuis cette date, elle se sent très asthénique, *a maigri de plusieurs kilos*. Trois semaines avant son entrée à l'hôpital, son médecin traitant, consulté, découvre *un gros foie avec ascite*, pour lequel il donne un traitement symptomatique à base de Polyurène et de Tonicardiaques.

L'examen clinique montre un *gros foie dur*, débordant le rebord costal de cinq travers de doigt, *une ascite* avec circulation collatérale et un *gros œdème mou des membres inférieurs*. Par ailleurs, matité des deux bases pulmonaires et *sub-ictère généralisé*.

Les examens de laboratoire mettent en évidence une perturbation profonde des fonctions hépatiques :

- Mac Lagan : 3,8.
- Takata : très positif.
- Protéines totales : 67,3 ‰ :
 - Sérine : 20,1 g ‰. Globuline : 47,2 g ‰.
 - Sérine/globuline : 0,42.
- L'urée est normale.

Le 31 mars 1949, *on fait une ponction d'ascite* qui retire 9,250 litres d'un liquide qui se reproduira très rapidement, puisque le 9 avril 1949 une nouvelle ponction ramène 8,500 litres d'un liquide cette fois nettement *hémorragique*.

Le diagnostic de cirrhose hépatique ou d'adéno-cancer du foie avec cirrhose paraît, devant cet ensemble symptomatique, le plus logique, bien que la malade nie tout éthylysme.

L'état de la malade s'aggrave très rapidement, sous un traitement purement symptomatique, et elle meurt quelques jours après sa sortie de l'hôpital, qui a lieu le 10 avril 1949.

Examen histopathologique n° T 1.427 (Laboratoire d'Anatomie Pathologique de Lyon, Professeur J.-F. Martin).

Ponction biopsie (Professeur Agrégé M. Plauchu) : *Hépatome malin* avec cellules monstrueuses en travées. Importante stroma-réaction. *Pas de cirrhose*.

OBSERVATION N° 7

Cancer primitif du foie à forme d'hépatome sans cirrhose, chez un malade de 65 ans, alcoolique, petit diabétique. Forme clinique de cirrhose maligne évoluant en deux mois.

Observation résumée (Service du Professeur M. Girard, n° 431).

Observation tirée de la thèse du Docteur B. Jakubowicz, 1959, pp. 35-36.

M. C... Léopold, 65 ans, mécanicien, entre dans le Service le 19 août 1949.

Dans ses antécédents, on note un *éthylisme ancien* à 1 litre - 1 1/2 l par jour et un petit diabète découvert fortuitement huit mois avant son hospitalisation.

Depuis deux mois il présente un *amaigrissement de six kilos*, une *asthénie grandissante* et, depuis dix jours, une *ascite avec œdème des membres inférieurs*, oligurie, et un sub-ictère des conjonctives.

L'examen clinique met en évidence un *gros foie dur*, une *petite ascite* et un foyer congestif de la base pulmonaire droite.

Les examens de laboratoire montrent une albuminurie à 0,25 g % avec une cytologie urinaire normale.

La glycémie est à 0,92 g %.

Les tests de floculation auraient été négatifs deux mois auparavant ; ils n'ont pas été refaits dans le Service.

Le diagnostic de poussée ictéro-ascitique au cours d'une cirrhose hypertrophique alcoolique est porté. L'évolution se fait rapidement vers la mort, qui survient le 30 août 1949.

Examen histopathologique n° T 3.683 (Laboratoire d'Anatomie Pathologique de Lyon, Professeur J.-M. Martin).

Ponction biopsie (Professeur Agrégé M. Plauchu) : *hépatome* avec amas de grandes cellules anarchoïques indiscutablement malignes. Stroma-réaction inflammatoire discrète. Pas de cirrhose.

OBSERVATION N° 8

Cholangiome chez un Nord-Africain de 34 ans, non éthylique, à forme clinique de cholécystite chronique.

Observation résumée (Service du Professeur M. Girard, n° 4731).

Observation tirée de la thèse du Docteur B. Jakubowicz, 1959, p. 36.

M. D... Khier, manœuvre, 34 ans, entre dans le Service, le 3 avril 1957, pour bilan à la suite d'une petite *hématomélie*. Il est en France depuis trois ans. Il se plaint depuis six mois de douleurs post-prandiales atypiques avec anorexie et amaigrissement.

L'examen clinique montre un état général assez bien conservé et la présence d'un *gros foie dur, douloureux*, à bord inférieur tranchant, débordant les fausses côtes de trois travers de doigt.

Le laboratoire montre :

— Vitesse de sédimentation : 5 %.

— Protéines totales : 74 g %.

Sérine/globuline : 1,42.

- Mac Lagan : 5.
- Kunkel : 10.
- Hanger : ++.
- Prothrombine : 82 %.
- L'urée est normale.
- L'hélogramme est parfaitement normal.
- La biligraphie montre une exclusion vésiculaire.

On fait le diagnostic de cholécystite chronique et le malade passe dans le *Service du Professeur Bertrand* où il est opéré, le 19 avril 1957, par le Professeur Agrégé Guillemin, qui a la surprise de découvrir un lobe droit hépatique infiltré par une pluie de *nodules néoplasiques*. Il pratique une radiographie per-opératoire qui montre des images classiques de cancer multi-nodulaire. Abstention opératoire. Les suites opératoires ont été des plus simples et le malade repasse dans le Service du Professeur Girard, le 2 mai 1957, où son état va aller en s'aggravant progressivement avec douleurs abdominales très intenses, ictère. Il meurt dans la cachexie, sous un traitement à l'Oxyferriscorbone, le 2 juillet 1957.

Examen histopathologique n° AB 3.139 (Laboratoire d'Anatomie Pathologique de Lyon, Professeur J.-F. Martin). Prélèvement portant sur un ganglion du hile hépatique (Professeur Agrégé M. Plauchu) : *Cholangiome typique*.

OBSERVATION N° 9

Cancer primitif du foie à forme de cholangiome sans cirrhose, chez une malade de 54 ans, non éthylique, à forme clinique, fébrile et cachectisante, évoluant en cinq mois.

Observation résumée (Service du Professeur M. Girard, n° 1.833).

Observation tirée de la thèse du Docteur B. Jakubowicz, 1959, pp. 37-38.

Mme A., Marie, 54 ans, sans profession, entre dans le Service le 25 avril 1952. On ne retient rien de particulier dans ses antécédents. Depuis un mois, elle présente une *fièvre ondulante* à 38°-39° s'accompagnant d'asthénie, d'*amaigrissement de sept kilos* et d'une douleur dans l'*hypocondre droit* à irradiation scapulaire.

L'examen clinique ne montre pas de gros foie ni d'ascite, mais la ponction pleurale droite retire un liquide séro-hémorragique.

Les examens de laboratoire :

- Vitesse de sédimentation : 75 %.
- Mac Lagan : 3.
- Kunkel : 5.
- Hanger : +.
- Les protéines totales sont à 70,8 g %.
- Sérine : 29,7 g %.
- Globuline : 41,1 g %.
- Sérine/globuline : 0,7.
- L'examen des urines est normal.
- Le cholestérol est à 2,90 g %.
- L'hélogramme met en évidence une petite anémie avec polynucléose.
- Globules rouges : 3.120.000.
- Valeur globulaire : 0,88.
- Globules blancs : 8.000.

Polynucléaires neutrophiles	73 %
Polynucléaires éosinophiles	9 %
Polynucléaires basophiles	1 %
	83 %
Lymphocytes	4 %
Grands lymphocytes	7 %
Monocytes	6 %
	17 %
— Le myélogramme montre une plasmocytose à ..	7 %
Hémocytes	0,5 %
Promyélocytes neutrophiles	13 %
Myélocytes neutrophiles	2 %
Polynucléaires neutrophiles	36,5 %
	51,5 %
Myélocytes éosinophiles	2 %
Polynucléaires éosinophiles	6 %
	8 %
Erythroblastes basophiles	1 %
Erythroblastes polychromatophiles	17 %
Erythroblastes orthochromatophiles	15 %
	33 %
Plasmocytes	7 %

L'examen parasitologique des selles et les séro-diagnostics T.A.B. et fièvre de Malte sont négatifs.

On institue un traitement antibiotique à base d'auréomycine puis de terramycine sans avoir porté de diagnostic précis. Finalement la malade meurt le 19 août 1952.

A la vérification anatomique, on a la surprise de découvrir un énorme foie dur avec très gros lobe droit à développement surtout supérieur. Gros ganglions durs du hile hépatique. Le foie adhère au diaphragme. Il n'y a pas d'ascite, mais présence d'un liquide pleural séro-fibrineux hémorragique uniquement du côté droit. Par ailleurs, rien d'anormal.

*Examen histopathologique n° W 5.123 (Laboratoire d'Anatomie Pathologique de Lyon, Professeur J.-F. Martin). Professeur Agrégé M. Plauchu : épithélioma glandulaire à centre nécrotique à allure de *cholangiome*. Importante stroma-réaction péri-neoplasique. Pas de cirrhose.*

OBSERVATION N° 10

Adéno-Cancer du foie à forme histologique d'hépatome avec cirrhose chez une malade de 86 ans, non éthylique. Forme clinique cachectisante avec gros foie.

Observation résumée (Service du Professeur M. Girard, n° 5.136), tirée de la thèse du Docteur B. Jakubowicz, 1959, pp. 38-39.

Mlle D... Clotilde, 86 ans, sans antécédents particuliers, entre dans le Service, le 22 novembre 1958, pour une baisse de l'état général avec *amaigrissement de sept kilos*, asthénie, anorexie et une sciatique gauche. Ses troubles ont débuté trois mois auparavant.

L'examen clinique montre une masse de l'hypocondre droit indolore, dure, à contours bien délimités.

Les examens de laboratoire :

- Vitesse de sédimentation : 50 %.
- Les protéines totales : 68 g %.
- Sérine : 36 g %, Globuline : 32 g %.
- Sérine/globuline : 1,12.
- L'urée est à 0,27 g %.
- L'albumine urinaire à 0,60 g % avec une cytologie normale.
- L'hémogramme montre une polynucléose :

Globules rouges :	4.000.000.
Hémoglobine :	72 %.
Valeur globulaire :	0,8.
Globules blancs :	7.000.
Polynucléaires neutrophiles	81 %
Polynucléaires éosinophiles	3 %
Poylnucléaires basophiles	2 %
	86 %

Lymphocytes	3 %
Moyens monocytes	6 %
Monocytes	5 %

14 %

- Le myélogramme :

Myéloblaste	1 %
Promyélocytes neutrophiles	5 %
Myélocytes neutrophiles	15 %
Métamyélocytes neutrophiles	20 %
	76 %

Polynucléaire éosinophile	1 %
Erythroblaste basophile	1 %
Erythroblastes polychromatophiles	5 %
Erythroblastes orthochromatophiles	7 %

13 %

Lymphocytes	7 %
Monocyte	1 %
Plasmocyte	1 %

Le diagnostic hésite entre une tumeur rénale droite et une tumeur hépatique. Il penche cependant plutôt pour la deuxième hypothèse à cause d'un rein droit abaissé et sub-normal à l'urographie.

Sous une thérapeutique symptomatique, la tumeur de l'hypocondre droit a augmenté de volume et la cachexie s'est installée, emportant la malade le 17 février 1959.

L'autopsie montre une masse néoplasique voulmineuse, dure et polylobée du lobe droit hépatique n'adhérant pas à la paroi. Il existe une masse du volume d'une

noix verte appendue au pédicule hépatique, dure, paraissant d'origine ganglionnaire. Par ailleurs, rien d'anormal.

L'examen histopathologique n° A D 1.467 (Laboratoire d'Anatomie pathologique, Professeur A. Guichard). Professeur A. Guichard : *Adéno-cancer avec cirrhose. Cancer à forme d'hépatome.*

OBSERVATION N° 11

Hépatome sans cirrhose chez un homme de 55 ans, non alcoolique. Forme clinique de gros foie fébrile.

Observation résumée (Service du Professeur M. Girard, n° 2.898), tirée de la thèse du Docteur B. Jakubowicz, 1959, pp. 40-41.

M. S... Marius, 55 ans, laitier, entre dans le Service le 27 avril 1954. On ne note rien de particulier dans ses antécédents. Il nie tout éthylysme. Depuis un mois il présente une température à 38°-39° avec amaigrissement massif de quinze kilos. Par ailleurs, endolorissement de l'hypocondre droit.

L'examen clinique ne montre qu'une *hépatomégalie dure* et irrégulière.

Les examens de laboratoire :

- Vitesse de sédimentation : 65 %.
- Le bilan hépatique montre :
 - Protéines totales : 50,4 g %.
 - Sérine : 28 g %. Globuline : 22,4 g %.
 - Sérine/globuline : 1,2.
 - Mac Lagan : 1.
 - Kunkel : 3.
 - Hanger : 0.
 - Bilirubinémie : HVDB direct négatif, total 0,9 unité.
 - Prothrombine : 72 %.
- L'urée est normale.
- L'héogramme montre une anémie avec leucocytose et polynucléose.

Globules rouges :	2.900.000.
Hémoglobine :	44 %.
Valeur globulaire :	0,8.
Globules blancs :	15.600.
Polynucléaires neutrophiles	85 %
Lymphocytes	2 %
Moyens monocytes	11 %
Monocytes	2 %
	15 %

Devant un tel tableau, les séro-diagnostics T A B, fièvre de Malte et l'hémoculture étant négatifs, on pense à une tumeur primitive du foie et l'on pratique une *ponction-biopsie* le 9 juin 1954.

Le malade est mis à la caryolysine. Ce traitement n'entraîne aucune amélioration et l'état général va s'aggraver petit à petit.

De nouveaux examens un mois après l'entrée montrent des protéines totales et un rapport sérine/globuline inchangés.

Hanger : 0.
Kunkel : 7.
Mac Lagan : 2.

Bilirubinémie : HVDB direct : +, total : 5 unités.

Prothrombine : 86 %.

— L'hémogramme :

Globules rouges : 2.240.000.

Hémoglobine : 41 %.

Valeur globulaire : 0,91.

Globules blancs : 26.600.

Polynucléaires neutrophiles 93 %

Méta-myélocytes 2 %

95 %

Lymphocytes 4 %

Monocytes 1 %

5 %

Le malade est emmené mourant par sa famille le 30 juin 1954.

Examen histopathologique n° Y 3.902 (Laboratoire d'Anatomie pathologique de Lyon, Professeur J.-F. Martin). Professeur Agrégé M. Plauchu : Le fragment de foie présente une stroma-réaction périnéoplasique, *Pas de cirrhose*. Il est truffé de cellules épithéliomateuses à disposition trabéculaire : *hépatome*.

OBSERVATION N° 12

Adéno-cancer du foie avec cirrhose. Cancer à type d'hépatome chez un alcoolique tuberculeux. Tableau clinique de paraplégie spasmodique par métastases du cancer hépatique primitif.

Observation résumé, (Service du Professeur M. Girard, n° 2.243), tirée de la thèse du Docteur B. Jakubowicz, 1959, pp. 41-43.

M. B... Marcel, 53 ans, mécanicien, entre dans le Service, le 20 février 1953, pour une *orchi-épidymite* droite survenue un mois auparavant. C'est un *éthylique* certain à 2 litres de vin par jour.

L'examen clinique montre un gros épидидyme en cimier de casque, *un gros foie lisse*, débordant les fausses côtes de trois travers de doigts.

Le laboratoire met en évidence des tests hépatiques perturbés.

— Hanger : +.

Kunkel : 4,5

Mac Lagan : 3,5.

Les radiographies pulmonaires montrent des lésions macronodulaires diffuses du poumon droit.

L'examen des crachats révèle la présence des bacilles de Koch.

Le diagnostic porté est celui de bacillose génitale compliquée de bacillose pulmonaire chez un *éthylique à gros foie*.

Avec le traitement médical (rimifon, streptomycine) et le repos, le malade quitte le Service le 14 juin 1953 très amélioré.

Deuxième séjour : Il revient, le 3 juillet 1956, pour une paraplégie spasmodique des membres inférieurs, dont les premiers signes sont apparus six mois auparavant.

L'examen clinique décèle une *paraplégie spasmodique* typique avec Babinski bilatéral, réflexes ostéotendineux très vifs des deux côtés, trépidations épileptoïdes des pieds, clonus des rotules. Pas de signes sphinctériens.

Le foie est identique à l'examen antérieur.

Ce tableau évoque la compression médullaire et, étant donné l'amaigrissement, on hésite entre bacilliose et mitose.

Le malade est *apyrétique*.

Les examens de laboratoire :

— Vitesse de sédimentation : 48 %.

— Les protéines totales : 65 g ‰.

Sérine : 30 g ‰. Globuline : 35 g ‰.

Sérine/globuline : 0,8.

Hanger : + + +.

— Mac Lagan : 5.

Kunkel : 14.

— Prothrombine : 80 %.

— L'urée est normale.

— L'hémogramme montre une petite anémie :

Globules rouges : 3.560.000.

Hémoglobine : 72 %.

Valeur globulaire : 0,36.

Globules blancs : 9.000.

Polynucléaires neutrophiles 67 %

Lymphocytes 20 %

Moyens monocytes 8 %

Monocytes 5 %

33 %

— Le myélogramme :

Promyélocytes neutrophiles 4 %

Myélocytes neutrophiles 13 %

Métamyélocytes neutrophiles 12 %

Polynucléaires neutrophiles 32 %

61 %

Myélocytes éosinophiles 4 %

Polynucléaires éosinophiles 2 %

6 %

Erythroblastes polychromatophiles 1 %

Erythroblastes orthochromatophiles 1 %

Lymphocytes 27 %

Plasmocytes 4 %

— La ponction lombaire retire un liquide clair dont la pression au manomètre de Claude est à 14 cm d'eau. Queckenstedt abdominal libre, cervical bloqué. La cytologie montre deux éléments par mm³, albumine 0,90 g ‰, sucre 0,55 g ‰, chlorures, 7,26 g ‰.

On tente, à toute hasard, un traitement à la streptomycine-rimifon-cortancyl, mais la paraplégie se complète avec troubles sphinctériens. Par ailleurs, apparition d'un épanchement *pleural droit hémorragique*.

Le malade meurt le 28 août 1956.

Autopsie :

— L'examen de la colonne vertébrale, après éviscération totale, confirme l'existence de deux localisations osseuses, l'une dorsale, l'autre lombaire. En regard de ces deux foyers osseux, on note l'existence d'une masse paravertébrale lisse, régulière, du volume d'un œuf, dont le contenu est pâteux et de couleur jaunâtre.

— Le foie est volumineux, dur, marronné sur sa face supérieure avec, à la coupe, un aspect cirrhotique et métastatique.

— Le poumon droit est le siège de nodules blanchâtres, du volume d'une lentille.

Examen histopathologique (Laboratoire d'Anatomie Pathologique de Lyon, Professeur J.-F. Martin) :

1° *Ponction biopsie* du 21 mai 1953 n° X 3.300 (Professeur Agrégé M. Plauchu) : *Cirrhose* avec sclérose très inflammatoire, très évolutive et néocanalicules, stéatose modérée. Aucun signe de malignité.

2° *Autopsie* du 28 août 1956, n° AA 6.083 (Docteur Tommasi) :

— Le foie est le siège d'un épithélioma primitif lobulé de type *adéno-cancer avec cirrhose*. Architecture trabéculaire dont les transitions avec le parenchyme sain sont visibles en plusieurs endroits.

— Le poumon est le siège de plusieurs nodules métastatiques parfois nécrotiques et suppurés en leur centre.

— La masse paravertébrale est d'ordre métastatique.

— Les corps vertébraux sont également envahis en grande partie par le même épithélioma.

OBSERVATION N° 13

Hépatome sans cirrhose chez un homme de 67 ans, non éthylique. Tableau clinique de gros foie avec baisse de l'état général.

Observation résumée (Service du Professeur M. Girard, n° 1.743), tirée de la thèse du Docteur B. Jakubowicz, 1959, pp. 43-44.

M. B... Emile, 67 ans, comptable, entre dans le Service, le 4 juillet 1952, pour un bilan hépatique. En janvier 1951, il présente, au cours d'un épisode grippal, *un ictère passager*. On constate alors l'existence *d'un gros foie*. Depuis cette date il est très asthénique, *a perdu huit kilos* et présente un *œdème des membres inférieurs*.

L'examen clinique montre un *gros foie lisse*, débordant les fausses côtes d'un travers de main et une submatité de la base pulmonaire droite. Il n'y a pas d'ascite.

Il est *apyrétique*.

Les examens de laboratoire :

— Prothrombine : 98 %.

— Kunkel : 9.

— Mac Lagan : 8.

— Hanger : 2,3.

Ce tableau clinique est évocateur d'un épithélioma primitif du foie.

Une ponction biopsie est pratiquée le 10 juillet 1952.

Le malade quitte le service le 11 juillet 1952 et est perdu de vue.

Examen histopathologique n° W 4.400 (Laboratoire d'Anatomie Pathologique de Lyon, Professeur J.-F. Martin). Professeur A. Guichard : épithélioma hépatique certain trabéculaire de type *hépatome*. Aucune stroma-réaction visible.

OBSERVATION N° 14

Hépatome sans cirrhose chez un alcoolique de 57 ans. Tableau clinique de gros foie avec baisse de l'état général.

Observation résumée (Service du Professeur M. Girard, n° 1.367), tirée de la thèse du Docteur B. Jakubowicz, 1959, pp. 44-45.

M. G... Benoît, menuisier, entre dans le Service le 13 novembre 1951.

C'est un *alcoolique* ancien à 3 litres de vin par jour. Depuis un an il présente des douleurs d'allure ulcéreuse atypiques avec asthénie et amaigrissement. En outre, *petite insuffisance hépatique* avec intolérance aux œufs, au chocolat et aux graisses. Pas d'anorexie.

Deux mois avant son hospitalisation, il entre quelques jours en clinique où on lui décèle un *gros foie*, des protéines basses avec inversion du rapport sérine/globuline. Une *ponction biopsie* est faite alors. Elle est vue par le Professeur Agrégé M. Plauchu, qui répond : Parenchyme hépatique présentant une sclérose discrète sans cirrhose. Pas de cancer.

L'examen clinique à l'entrée met en évidence un *gros foie dur irrégulier*, descendant bas dans la fosse iliaque droite, une circulation collatérale importante et une matité des deux bases pulmonaires. Il est subfébrile.

Les examens de laboratoire :

— Vitesse de sédimentation : 52 %.

— Mac Lagan : 2,8.

— Kunkel : 4.

— Prothrombine : 120 %.

— Protéines totales : 85 g %.

Sérine : 23 g %. Globuline : 62 g %.

Sérine/globuline : 0,37.

— L'hémogramme montre une anémie à 3.600.000 globules rouges et une leucocytose à 10.600 globules blancs.

— Glycémie et urée sont normales.

Devant ce tableau évocateur de cancer du foie, on fait une ponction biopsie.

Le malade quitte le Service le 20 novembre 1951 avec un traitement à l'oxyfer-risorbone. Il est perdu de vue.

Examen histopathologique n° V 6.569 (Laboratoire d'Anatomie Pathologique,, Professeur J.-F. Martin). Professeur Agrégé M. Plauchu : *Hépatome* trabéculaire avec cellules monstrueuses. *Pas de cirrhose*. *Pas de stéatose*.

OBSERVATION N° 15

Hépatome sans cirrhose chez un alcoolique de 49 ans. Tableau clinique de gros foie avec baisse de l'état général.

Observation résumée (Service du Professeur M. Girard, n° 470), tirée de la thèse du Docteur B. Jakubowicz, 1959, pp. 45-46.

M. P... Marius, 49 ans, vigneron, entre dans le Service le 27 octobre 1949.

C'est un *éthylique* ancien à 4 litres de vin par jour qui, dans ses antécédents, a fait neuf ans auparavant une intoxication à l'arsenic.

Depuis trois mois, il présente une *température oscillante* à 38°-39° avec asthénie,

amaigrissement, baisse de l'état général, un *œdème des membres inférieurs* et des bourses, et une *douleur de l'hypocondre droit*. En outre, *ictère généralisé*.

Le laboratoire met en évidence :

- Protéines totales : 52 g %.
- Sérine : 18,4 g %. Globuline : 33,6 g %.
- Sérine/globuline : 0,54.
- Phosphatases sanguines : 11 unités Roberts.
- Bilirubinémie directe : +, totale : 15 unités HVDB.
- Prothrombine : 74 %.
- Takata : ++.
- Hanger : ++++.
- Mac Lagan : 3,2.
- Le cholestérol est à 0,65 g %.
- L'examen des urines met en évidence la présence de sels biliaires (++) , pigments biliaires (++++).
- L'urée est normale.

On soupçonne le diagnostic de cancer primitif du foie et on pratique une *ponction biopsie* le 29 septembre 1949.

Le malade quitte le Service le 5 octobre 1949 et est perdu de vue.

Examen histopathologique n° T 4.108 (Laboratoire d'Anatomie Pathologique de Lyon, Professeur J.-F. Martin). Professeur Agrégé M. Plauchu : *Hépatome sans cirrhose*. Stroma-réaction très discrète.

OBSERVATION N° 16

Epithéliome primitif du foie du type cholangiome, greffé sur une cirrhose éthylique très intense ayant dépassé le stade annulaire.

(Observation inédite résumée (Service du Professeur M. Girard, n° 4.739, hôpital de la Croix-Rousse, Lyon).

M. L. C..., 48 ans, manœuvre, est adressé dans le Service, le 18 mars 1957, pour une cirrhose éthylique à la phase ascitique.

Dans les antécédents héréditaires et familiaux, on retient : son père est décédé d'une cirrhose à l'âge de 59 ans ; dans les antécédents personnels : une appendicectomie en 1931, un éthylisme à deux litres de vin par jour.

L'hospitalisation est motivée par l'apparition, depuis un mois, d'un gonflement abdominal, une anorexie pour la viande et les aliments gras, une asthénie, des cauchemars nocturnes, et quelques douleurs dans les muscles des membres inférieurs. Pas de vomissements ni diarrhée, pas de signes d'hémorragie.

A l'examen, on note : un amaigrissement, une ascite avec circulation collatérale, un gros foie dur débordant de trois travers de doigt le gril costal ; mais pas d'œdème ni d'ictère ; l'examen neurologique, cardiaque et pulmonaire est négatif.

Bilan biologique :

Sang :

Urée	0,17 g %
Prothrombine	60 %

Numération formule :

Globules rouges	3.450.000
hémoglobine	72 %
V.G.	1,10
Globules blancs	10.200
poly-neutrophiles	86 %
poly-éosinophiles	1 %
poly-basophiles	1 %
lymphocytes	4 %
moyns mononucléaires	4 %
monocytes	4 %

Sérologie : (B.W., Kahn, V.D.R.L.) négative.

Tests hépatiques :

Hanger	++
Mac Lagan	4,6
Kunkel	11,3
Protéines totales	55 g %
Sérine	23 g
Globulines	32 %
Sérine/globulines	0,71

Il s'agit sans aucun doute de la première poussée de décompensation d'une cirrhose hépatique et ascitique hypertrophique. Le malade est mis à la dèstacortisone, vitamine B1 et extraits de foie. Le 16 avril 1957, le malade quitte le Service bien amélioré, la poussée ascitique a rétrocedé sous l'action de la dèltacortisone. La diurèse est autour de deux litres par jour.

Le 1^{er} octobre 1959, le malade, qui avait repris la consommation de vin et de bière, revient dans le Service, pour une nouvelle poussée ascitique. A l'examen, aucun élément nouveau n'est apparu sur le tableau clinique du malade, en particulier pas d'ictère ni d'œdème. Le bilan biologique est également stationnaire. Le malade est remis au triamcinolone et protéolysat par voie orale. Le 23 octobre, le malade part du Service, son ascite a disparu, la diurèse est en permanence au-dessus de deux litres par jour, et il a repris 4 kilos pendant son séjour dans le Service.

Le 25 mars 1961, le malade revient dans le Service, pour une nouvelle poussée ascitique et des douleurs épigastriques à type de crampes extrêmement douloureuses, une asthénie. L'examen clinique retient : une atteinte de l'état général avec amaigrissement ; une ascite importante avec circulation collatérale ; pas d'œdème des membres inférieurs ; le malade est dyspnéique et présente une matité à la base pulmonaire droite ; l'examen neurologique et cardiaque est négatif ; pas d'albumine ni sucre dans les urines, la V.S. est à 35 %. Le bilan biologique : la prothrombine est à 60 %. Les tests hépatiques : Hanger, ++ ; Mac Lagan : 2,8 ; Kunkel, 10,1 ; une anémie à 3.900.000. Le malade est soumis à une nouvelle cure de dèltacortisone et sels diurétiques associés aux plasma, hépatex, vitamine B1. Le 22 avril, le malade quitte le Service, asséché ; il est mis en convalescence avec un traitement d'entretien au cortancyl.

Le 25 juillet 1961, soit quatre mois après, le malade rentre dans le Service pour une nouvelle poussée ascitique avec ictère, douleurs gastriques à type de pesanteur post-prandiale, forte asthénie, une anorexie et amaigrissement de 2 kilos en deux mois. L'examen note un état général très atteint avec amaigrissement et asthénie ; une ascite et une circulation collatérale importante ; le foie est gros et dur.

Malgré le traitement mis en route (corticoïde, plasma, diurétiques), le malade entre dans le coma hépatique et, le 3 août 1961, le décès survient.

Vérification : cirrhose banale avec foie atrophique (630 g) à gros nodules. Petite splénomégalie. Les autres organes sont normaux.

Histologie (Laboratoire d'anatomie pathologique, Professeur Agrégé M. Plauchu, n° AC 6.234, Lyon).

Cirrhose très intense ayant dépassé le stade annulaire. La sclérose dissocie le centre des lobules mais à la périphérie et de façon diffuse dans le foie ; très nombreuses cavités glandulaires épithéliomateuses.

« Cholangiome greffé sur cirrhose ».

OBSERVATION N° 17

Hépatome trabéculaire avec stroma-réaction. Tableau clinique d'un syndrome infectieux fébrile et douleurs à la base thoracique droite.

Observation inédite, résumée (Service du Professeur M. Girard, n° 5.546, hôpital de la Croix-Rousse, Lyon).

Mme A. O..., 59 ans, couturière, est adressée, le 29 octobre 1959, dans le Service, pour une pyrexie persistante et douleurs dans le bras droit. Dans les antécédents de la malade, on retient : sa mère est décédée d'une cardiopathie. Antécédents personnels : ménopause à 52 ans ; une crise rhumatismale à l'âge de 30 ans ; elle n'a pas eu d'enfant ; en 1945, elle subit une intervention gynécologique pour fibrome utérin ; et, en 1957, elle fut opérée pour un goitre endothoracique.

Les troubles qui nécessitent l'hospitalisation débutent au mois d'août par des troubles digestifs consistant en anorexie et vomissements bilieux matinaux. Ces vomissements se sont calmés après trois jours, mais un certain dégoût subsistait. Au mois d'octobre, s'associent une pyrexie très oscillante contre laquelle les antibiotiques sont sans effet et des douleurs à la base thoracique droite s'irradiant au bras correspondant.

L'examen note : une atteinte de l'état général avec asthénie et amaigrissement ; une température à 38° C ; une V.S. à 60 % ; un gros foie, dur et débordant de deux travers de doigts ; une submatité de la base pulmonaire droite ; mais les radiographies ne montrent rien d'anormal.

Le bilan biologique donne :

Numération-formule sanguine :

Globules rouges	3.220.000
Hémoglobine	71 %
V.G.	0,97
Globules blancs	12.200
Poly-neutrophiles	81 %
Poly-éosinophiles	1 %
Lymphocytes	9 %
Moyens mononucléaires	3 %
Monocytes	6 %
Urée	0,47 g ‰
Bilirubine directe	0
Totale	4 mg

Tests hépatiques :

Hanger	0
Mac Lagan	3,8
Kunkel	1,4
Protéines totales	68 g ‰
Sérine	35 g ‰
Globulines	33 g ‰
Sérine/Globuline	1,05

Les séro-diagnostics T.A.B. sont négatifs. La sérologie (B.W., Kahn, V.D.R.L.) est négative.

Ce tableau clinique et biologique oriente vers une suppuration profonde. Le 3 novembre, deux ponctions pleurales sont pratiquées ; elles ne ramènent pas de pus, mais un liquide dont la formule est normale. L'hémoculture (aérobie et anaérobie) est stérile. Le 16 novembre, l'urographie intra-veineuse revient négative ; les radio-gastro-duodénales font porter un doute sur l'intégrité de la grande courbure et, le 19 novembre, une gastroscopie est pratiquée, les conclusions sont pour une mitose infiltrative du fondus avec une petite greffe du pilier antérieur. Le 11 décembre, malgré le traitement mis en route (antibiotiques, perfusions, gluconate ferreux, etc.), l'état s'aggrave et la malade meurt.

Vérification :

Macroscopie : Il existe un épanchement hémorragique dans la plèvre et l'abdomen ; les poumons sont normaux ; une masse tumorale médiastinale du volume d'un poing, située à la partie antéro-supérieure et adhérent au sternum, au diaphragmatique, du volume d'un poing, jaune par endroit et nécrotique ailleurs. Il s'agit manifestement d'un énorme néoplasme du foie.

Microscopie : Le fragment du foie est le siège d'un hépatome trabéculaire typique avec vastes plages intra-tumorales nécrosées ; stroma-réaction inflammatoire à lymphocytes ; nous n'avons pas vu de véritables lésions de cirrhose.

« Hépatome trabéculaire avec stroma-réaction ».

Rein subnormal ; rate très congestive sans aucun signe d'envahissement néoplasique.

Poumon surnormal ; lésions de stase et de congestion. Le péritoine et l'ovaire sont envahis par un épithélioma glandulaire typique avec aspects trabéculaires : « métastase ».

OBSERVATION N° 18

Hépatome greffé sur cirrhose. Tableau clinique d'une asthénie.

Observation inédite résumée (service du Professeur M. Girard, hôpital de la Croix-Rousse, n° 6.386, Lyon).

M. D... Marius, 61 ans, voyageur de commerce, est adressé dans le Service, le 15 novembre 1959, pour une asthénie d'intensité croissante. Dans les antécédents du malade, on retient : sa mère est décédée à 57 ans, d'une affection hépatique indéterminée ; son père, également décédé ; un frère, mort à 4 ans d'une rougeole ; et une sœur, morte à 12 ans d'une méningite. Dans les antécédents personnels : une syphilis contractée en 1918 et traitée régulièrement jusqu'en 1926 ; les sérologies faites récemment sont négatives ; un ictère infectieux en 1925 ; le malade nie tout éthyisme.

L'hospitalisation est motivée par une asthénie d'installation progressive et d'intensité croissante, de la flatulence post-prandiale, des petits signes de prostatisme marqués par une légère pollakiurie nocturne. A noter : cet été, le malade a présenté deux épisodes d'embarras gastrique, marqués par des vomissements et de la diarrhée, et enfin, au mois de janvier, la découverte d'une glycosurie transitoire au cours d'un examen systématique.

A l'examen : l'état général est bon, pas de fièvre, la V.S. est à 25 %, l'examen cardiaque et pulmonaire est normal, la palpation abdominale met en évidence deux masses lisses occupant l'hypochondre gauche et la région épigastrique ; le toucher rectal est normal ; le bilan biologique montre une formule sanguine normale ; l'hyperglycémie provoquée est du type diabétique ; les tests hépatiques : Hanger, ++ ; Mac Langan, 12,6 ; Kunle, 10,6. La sérologie (B. W., Kahn, V.D.R.L.) est négative.

Devant ce tableau clinique et biologique, on pense volontiers à une hémochromatose, du moins biologique. Le malade est mis aux androgènes, à la vitamine K. Le 18 novembre, le fer sérique demandé revient normal et, le 30 novembre, la sidérurgie provoquée est aussi normale. On admet l'hypothèse d'une hépatite scléreuse atrophique non ascitique d'étiologie imprécise et, le 15 décembre, le malade sort du Service.

Le 24 octobre 1960, le malade revient dans le service, pour un syndrome douloureux abdominal survenu après un repas inhabituellement important. Il s'agissait d'une banale indigestion et, le 5 novembre, il quitte le service.

Le 2 janvier 1961, le malade est adressé à nouveau dans le Service, pour l'installation d'une ascite, précédée quinze jours auparavant d'un épisode infectieux grippal. De plus, le malade se plaint de douleurs abdominales de siège épigastrique et dans l'hypochondre droit sans irradiation, et de l'anorexie assez importante.

A l'examen, on note : des œdèmes malléolaires et prétibiaux ; une ascite importante ; une hépatomégalie à cinq travers de doigts ; la rate est difficile à explorer à cause de la distension abdominale. La ponction d'ascite pratiquée ramène un liquide hémorragique. Le doute persiste sur l'étiologie de cette sclérose hépatique qui est aujourd'hui en poussée œdémato-ascitique. Malgré le traitement mis en route (corticoïde, novurit, aldactone à dose forte), il est impossible de faire remonter la diurèse. Le malade entre dans un état de torpeur progressive, conduisant au coma, sans hémorragie ni agitation et, le 11 février, le malade meurt.

Vérification : Ascite hémorragique, plus de 5 litres. Péritoine normal sans taches de bougies.

Foie clouté de cirrhose : poids, 1,650 kg, coloration jaune-roussâtre, mais pas de rouille d'hémochromatose ; on a plutôt l'impression d'une cirrhose éthylique.

Le néoplasme : poids 1,650 kg. A la section : nombreux et volumineux nodules néoplasiques à centre nécrotique, parfois verdâtre : cirrhose d'apparence banale par ailleurs.

Rate : splénomégalie manifeste. Poids : 620 g.

Histologie : Laboratoire d'anatomie pathologique : Professeur Agrégé M. Plauchu, N° A.F. 1.382, Lyon :

Cirrhose avec sclérose lobulaire inflammatoire.

Le parenchyme hépatique restant est assez bien conservé, pratiquement pas de stéatose, pas de stase biliaire.

Le fragment du foie est le siège d'un hépatome avec dislocation des travées et aussi des cellules à noyaux monstrueux.

Sur aucun des fragments, il n'a été vu de trace d'hémochromatose, donc *Hépatome greffé sur cirrhose.*

OBSERVATION N° 19

Epithélioma primitif du foie du type cholangiome, à tableau clinique de troubles digestifs et à évolution lente.

Observation recueillie dans la thèse du Docteur R.-Y. Philipot, 1960, pp. 15-23, Service du Professeur Marcel Girard, hôpital de la Croix-Rousse, à Lyon.

Mme S..., 58 ans, d'origine corse, est adressée dans le Service de Médecine de l'Hôpital de la Croix-Rousse pour des troubles digestifs le 14 janvier 1960.

Elle n'a pas d'antécédents héréditaires ou collatéraux notables. Personnellement, elle a contracté une banale rougeole à l'âge de 16 ans. Bien qu'elle ait vécu de nom-

breuses années en Tunisie, elle n'a jamais souffert d'affection parasitaire, en particulier jamais de paludisme. Elle était normalement réglée. Elle a quatre enfants bien constitués. Les accouchements ont été simples. La ménopause est apparue à 50 ans, sans troubles importants.

Les ennuis digestifs qu'elle rapporte remontent à l'époque de la guerre, alors qu'elle avait 42 ans. C'est, en effet, en 1944 qu'elle ressent pour la première fois des douleurs vagues de l'hypochondre droit. Elles sont intermittentes, survenant essentiellement pendant les périodes digestives, et persistent alors trois à quatre heures. Elles apparaissent plus volontiers si le repas était copieux ou s'il comportait des aliments gras ou peu digestes (choux, chocolat).

Ces douleurs, d'intensité moyenne, sont sourdes, pesantes, sans exacerbation paroxystique. Y sont associés quelques troubles digestifs à type de nausées, parfois même de vomissements alimentaires ; ceux-ci étant soit spontanés, soit provoqués par la maladie qui trouve ainsi le soulagement. Enfin le ballonnement abdominal est fréquent.

L'inconfort digestif, dû à ces différents symptômes est toujours transitoire, succédant aux différents repas deux ou trois jours consécutivement. La constipation est alors de règle. Il n'existe aucune anorexie.

Ces différents signes fonctionnels n'inquiètent guère la malade pendant une dizaine d'années, car ils restent supportables, épisodiques, capricieux, sans caractère nouveau. Les périodes d'accalmie sont de longueurs très inégales, mais habituellement assez prolongées, lui permettant une activité normale.

En 1954, cependant, les troubles deviennent plus importants. Au tableau précédent s'ajoutent une certaine anorexie, non élective, et un petit fléchissement de l'état général. La digestion est souvent lente, difficile, avec impression de pesanteur au creux épigastrique. Les vomissements alimentaires, parfois bilieux, sont plus fréquents. Pas de température.

Elle est examinée à cette époque à Tunis. On ignore les résultats de l'examen somatique d'alors, mais nous savons qu'elle a eu une cholécystographie qui a montré une vésicule et des voies biliaires normales. Elle a eu également une série de clichés gastriques qui ont révélé une image curieuse, permanente, lacunaire, de la région prépylorique.

Le médecin conseille l'intervention. La malade est opérée à Tunis en mars 1957 : une gastrotomie est pratiquée, qui permet d'extraire un polype muqueux banal de l'antré pylorique.

Mais, à l'inspection de la cavité abdominale, le chirurgien est attiré par un aspect franchement anormal du foie. Celui-ci est, en effet, de couleur très atypique, a un aspect marronné et une consistance dure. Dans le carrefour sous-hépatique, la vésicule présente une paroi un peu lardacée et il existe à son niveau une certaine infiltration qui se prolonge sur les zones hépatiques adjacentes du lit vésiculaire et du lobe droit. Les voies biliaires sont par ailleurs normales et ne retiennent nulle part de calcul.

Macroscopiquement, l'envahissement du foie par un néoplasme ne fait aucun doute.

Vu l'aspect modifié de toute cette région du pédicule hépatique et de la zone pylorique, le chirurgien ne fait pas d'exérèse. Il prélève un échantillon de tissu hépatique et un ganglion du pédicule hépatique qu'il envoie, avec le polype, au laboratoire d'anatomo-pathologie.

L'examen histologique a montré qu'il s'agissait :

- d'un polype de l'estomac de nature strictement bénigne ;
- d'une adénopathie inflammatoire sans pus ;
- d'un envasissement métastatique du parenchyme hépatique à point de départ gastrique ou intestinal.

Les suites de l'intervention sont remarquablement simples. La malade se rétablit dans les délais normaux et quitte le Service de Chirurgie en bon état général.

Elle ne se plaint plus et va bien pendant trois mois.

C'est alors que, brutalement, réapparaissent les troubles qui sont plus précis, plus aigus et plus fréquents. Ce sont de violentes crises douloureuses naissant à l'épigastre, puis irradiant dans l'hypochondre droit où elles se localisent après quelques heures. Elles sont également transfixiantes, passant dans le dos. Leur horaire d'apparition n'est pas rythmé par celui des repas. Elles ne sont pas calmées par la glace ou le décubitus dorsal et ne cèdent qu'au bout de deux à trois jours.

Elles s'accompagnent de vomissements alimentaires et bilieux, d'accès fébriles (38°5) à retardement, de constipation. Jamais d'ictère. Elles surviennent deux à trois fois par mois.

Entre ces crises paroxystiques, persiste une légère douleur hépatique, exacerbée par les efforts de toux ou l'inspiration profonde.

A plusieurs reprises, la malade aurait vu des traces de sang rouge dans ses selles, mais il s'agit là sans doute d'un saignement hémorroïdaire.

En 1957 et 1958, l'état général baisse beaucoup et le poids diminue de 12 kilos. Il reste ensuite assez stable jusqu'en 1960. Il n'y a pas d'asthénie.

Cependant, devant la persistance de ces accès douloureux, la malade qui s'est établie en France entre à l'hôpital de la Croix-Rousse le 14 janvier 1960.

A l'entrée : elle n'a pas un teint altéré. Son état général est moyen. Elle pèse 48,900 kg. Pas de température.

L'abdomen ne présente ni ascite, ni circulation collatérale. A la palpation, en décubitus dorsal, cuisses à demi-fléchies, il est souple, non douloureux, légèrement météorisé.

On perçoit une hépatomégalie importante, globale, mais prédominant sur le lobe droit. Le foie déborde de quatre travers de doigt le regard costal comblant le flanc et l'hypochondre droit. Son bord inférieur croise la partie médiane de l'abdomen au niveau de l'ombilic. Sa surface est lisse, sans nodosités. Il est de consistance ferme mais sans dureté pierreuse ou ligneuse. On réveille une légère douleur lors de l'ébranlement en masse de la glande hépatique. Peu de mobilité dans les mouvements respiratoires. Pas de splénomégalie. Il n'y a pas d'adénopathies, pas d'œdèmes des membres inférieurs, pas d'ictère.

Le squelette est intact. Les touchers rectal et vaginal ne décèlent rien d'anormal. Il existe quelques hémorroïdes externes.

Le reste de l'examen somatique est négatif. Il n'y a aucun signe d'intoxication éthylique.

On retient donc la présence d'un très gros foie assez dur et douloureux, associé à un certain météorisme abdominal.

Pendant son séjour de onze jours à l'hôpital, la température, normale à l'entrée, est montée progressivement à partir du troisième jour à 38°, puis 39° au sixième et septième jour. Elle n'a, d'autre part, présenté aucune crise douloureuse paroxystique.

Renseignements du laboratoire :

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Vitesse de sédimentation accélérée à 48 mm (première heure).

Bilirubine directe	0
Bilirubine totale	5 mg
Taux de prothrombine abaissé à	60 %
Protéines totales	74 g %
Sérum albumine	44,5
Sérum globuline	28,5

Rapport S/G	1,59
Cholestérol	2,35 g
Glycémie abaissée à	0,78 g %
Urée	0,26 g %
Phosphatases alcalines	1,5 unités

L'hémogramme montre une certaine anémie avec 3.600.000 globules rouges. Pour le reste, il est normal :

Globules blancs	5.600	
HB	80 %	
VG	0,98	
Polynucléaires neutrophiles	61	
Polynucléaires éosinophiles	1	 64 %
Polynucléaires basophiles	2	
Lymphocytes	14	
Moyens mononucléaires	7	 36 %
Grands mononucléaires	15	

Les épreuves de valeur fonctionnelle hépatique :

Mac Lagan : 3 unités.

Hanger : + + +.

L'électrophorèse sur papier est normale :

Albumine : 56,5 %

Globulines : 3

9,3

11,7

19,5

La sérologie (B.W — K — VDRL) est négative. De même l'examen parasitologique des selles.

La radiographie thoracique (16 janvier 1960) :

Les poumons et hiles pulmonaires ont un aspect normal ainsi que le squelette thoracique. Le cœur est petit. Les coupes diaphragmatiques sont régulières, non surélevées. Il existe un début de calcification de quelques cartilages costaux.

La radio sélectan biliaire (19 janvier 1960) :

Sur le cliché initial, on distingue le contour du lobe droit hépatique qui descend jusqu'au niveau de la partie moyenne du corps de L 4.

Au bout de 35 minutes : on voit nettement le canal hépatique, le canal cystique et la vésicule dont le fond se projette sur une ligne horizontale passant 2 cm au-dessus de la crête iliaque. Elle est petite, ses parois sont normales. Elle ne contient pas de calcul.

Au bout de 45 minutes, avec compression : les deux premiers centimètres du cholédoque sont bien visibles. Pas de dilatation.

Les radiographies gastriques sont faites le même jour : l'estomac est un peu refoulé à gauche, mais il est difficile de déterminer si ce déplacement est dû à l'hépatomégalie ou à des tractions adhérentielles post-opératoires. En position orthostatique, le pylore se projette à 3 cm sur la gauche du bord du disque inter-vertébral L₁-L₂. L'antrum pylorique est normal.

Les parois gastriques sont très régulières, de tonicité normale, et on ne peut vraiment retenir aucune image suspecte à leur niveau. Imprégnation normale de la grosse tubérosité en position de Tredelenbourg.

La lenteur d'évolution de ce cancer apparemment secondaire du foie diagnostiqué histologiquement depuis presque trois ans, l'absence de manifestations de la tumeur primitive et la discrétion des signes d'intoxication cancéreuse paraissent curieuses. Aussi est-on amené à décider la laparoscopie.

Le lobe gauche hépatique semble normal.

Le lobe droit est augmenté de volume et recouvert d'une lame de périhépatite.

Le long de l'insertion du ligament falciforme, à la face supérieure du foie, se trouve une masse groupant des noyaux arrondis, chacun de la taille d'une grosse cerise. On en distingue parfaitement deux que l'on prélève pour examen histologique.

Professeur Agrégé M. Plauchu : « Les fragments sont en grande partie fibrino-cruoriques. L'un d'entre eux contient un petit amas d'éléments glandulaires muco-sécrétants. Il s'agit très vraisemblablement d'une métastase d'un épithélioma gastrique ».

La malade quitte le Service le onzième jour.

Puis nouveau séjour le 14 février 1960.

Elle revient parce que, depuis trois semaines, elle a souffert de son hypochondre droit de façon pratiquement permanente avec des phases paroxystiques et fébriles.

Elle vomit moins souvent. Mais son état général a nettement baissé.

L'examen somatique est pratiquement le même que lors de son séjour de janvier. L'hépatomégalie ne s'est guère modifiée, mais on a l'impression que son foie est plus dur : on perçoit maintenant une masse arrondie para-ombilicale droite.

La vitesse de sédimentation est à 60 mm (première heure).

Dans les urines, ni sucre, ni albumine.

Pour apprécier la topographie et l'étendue des lésions intra-hépatiques, on décide de faire une splénoportographie :

Trois secondes et surtout six secondes après l'injection intra-splénique de liquide opaque (temps vasculaire), on distingue parfaitement :

- la veine splénique.
- sa jonction avec la grande veine mésentérique et l'abouchement de la veine coronaire stomachique. Dans chacune d'elles existe un petit reflux.
- le tronc de la veine porte qui a une direction très oblique vers la droite.
- sa division au hile du foie,
 - sa branche terminale droite est anormalement longue, pratiquement horizontale. On suit très bien tous ses rameaux de division qui font apparaître la silhouette du lobe droit. Celui-ci est très hypertrophié.
 - sa branche terminale gauche est ascendante, peu imprégnée. On ne la voit que sur un court trajet de 2,5 cm, car il semble y avoir une obstruction ou une compression qui empêche tout passage du liquide opaque. Avant l'obstacle, s'échappe sur la gauche un petit rameau légèrement opacifié. Le lobe gauche n'apparaît pas.

Sur le cliché pris à 10 secondes, le bord inférieur de la branche terminale droite est encore marqué d'un peu de liquide opaque. On ne voit plus la branche gauche.

A 13 secondes : les gros vaisseaux-porte ne sont plus visibles. Nous avons une belle hépatographie du lobe droit dont les contours sont parfaitement nets. Par contre, on ne note aucune imprégnation des capillaires veineux du lobe gauche qui reste inapparent.

Il existe donc certainement un obstacle qui obstrue la branche gauche terminale de la veine-porte quelques centimètres après sa naissance et empêche une irrigation normale du lobe gauche.

Le 24 février 1960 : laparotomie exploratrice.

On découvre une tumeur développée aux dépens du lobe gauche du foie. Le lobe droit a un aspect normal. L'exploration de l'estomac et de l'intestin ne révèle pas de tumeur primitive.

On prélève un fragment de tumeur et un ganglions de voisinage juxta-pylorique.

Compte rendu histologique (Professeur Agrégé Plauchu) :

« Le foie est largement envahi par un épithélioma glandulaire typique qui peut être un cholangiome.

« Le fragment de ganglion est normal, sans trace d'envahissement néoplasique. »

La malade quitte le Service le 5 mars 1960.

Elle est revue le 4 juin 1960 à la consultation externe de l'Hôpital. Son état général baisse insensiblement (perte de 6 kg depuis son départ). Elle présente un peu d'asthénie, d'anorexie et des poussées thermiques fréquentes. Elle se plaint surtout d'un important ballonnement post-prandial et de sensations de pesanteur épigastrique souvent calmées par le décubitus. La douleur hépatique est constante, mais ne gêne pas le sommeil. Importante constipation.

L'état local s'est plutôt aggravé et la masse para-ombilicale droite est maintenant du volume d'un pamplemousse.

Vitesse de sédimentation : 60 mm (première heure).

En novembre 1960, nous apprenons que la malade est toujours en vie. Pendant cinq mois, elle a présenté de temps à autre des accès fébriles à 38°-38°5 persistant trois à quatre jours, spontanément résolutifs.

Actuellement son foie, qui a encore augmenté de volume, est très sensible au palper. Des nodules métastatiques sous-cutanés sont apparus. L'état général est très critique. Cette femme, anorexique, présente une cachexie profonde. Depuis quelques jours, est apparu un sub-ictère et la température est devenue permanente. Tous ces signes laissent supposer une survie maintenant très courte.

Il s'agit incontestablement d'un cancer à évolution lente. Nous savons, par un document histologique, que cette femme est porteuse d'un néoplasme hépatique depuis mars 1957, donc depuis trois ans et neuf mois. Or, l'importance des lésions macroscopiques révélées à cette époque permet de supposer que leur développement n'était pas tout récent. Leur âge réel n'en reste pas moins très difficile à préciser. Les troubles digestifs accusés par la malade existaient alors depuis 13 ans, mais s'étaient nettement accentués depuis trois ans, en même temps qu'avait fléchi l'état général. Peut-être pouvons-nous voir ici les premières manifestations du cancer se surajoutant à des troubles chroniques imputables au polype antral. Il ne peut cependant s'agir que d'une supposition, car la séméiologie propre de ce polype n'a jamais été définie. L'exérèse de celui-ci n'a entraîné, en effet, qu'une sédation très brève des symptômes, à peine plus longue que les phases d'accalmie dont profitait auparavant la malade. D'autre part, elle n'a pas modifié l'aspect général des troubles incriminés. Certes, ceux-ci sont devenus plus aigus, plus précis, aggravés d'accès fébriles et de périodes d'amaigrissement, mais on leur retrouve toujours la même localisation, les mêmes manifestations digestives d'accompagnement, les mêmes périodes d'accalmie. Ce n'est que beaucoup plus tard que la symptomatologie se modifiera un peu, augmentée d'une baisse très rapide de l'état général.

Nous pouvons admettre que, reconnu macroscopiquement, et histologiquement, depuis trois ans et neuf mois, ce cancer évolue peut-être depuis six ans et demi, époque à laquelle se manifesta pour la première fois un amaigrissement important.

On l'a vu, la nature cancéreuse de l'affection a pu être affirmée relativement tôt ; par contre, il n'en fut pas de même de son diagnostic d'origine. En effet, l'aspect macroscopique et les conclusions de deux examens histologiques étaient en faveur d'une dissémination métastatique.

On pensa d'abord que la tumeur primitive était gastrique : mais le polype antral extrait en 1957 était histologiquement bénin, les clichés gastriques faits deux ans et dix mois après l'exérèse de ce polype étaient normaux ; les ganglions juxta-pyloriques vérifiés deux fois n'étaient pas envahis, de plus l'estomac fut constaté sain lors de la laparotomie de février 1960.

C'est au cours de cette même intervention que l'on put éliminer le cancer intestinal primitif.

Quant aux voies biliaires, extra-hépatiques, elles avaient déjà été reconnues indemnes sur les radiographies de janvier 1960.

Il était enfin peu probable qu'il s'agisse d'un cancer expansif des voies biliaires intra-hépatiques, car celui-ci est d'évolution toujours rapide et s'accompagne habituellement d'un ictère précoce.

Ajoutons que, même en supposant que la lésion primitive soit passée inaperçue, il est peu vraisemblable que ce cancer primitif extra-hépatique métastasiant n'ait pas émis par voie sanguine, au cours de sa longue évolution, quelques cellules métastatiques dans le lobe droit du foie, qui, on l'a vu sur la spléno-portographie, filtre à lui seul, actuellement, pratiquement tout le courant sanguin du tronc porte.

Faut-il admettre, contre les conclusions histologiques, que nous sommes en présence d'un cancer primitif du foie ?

Le dernier examen anatomo-pathologique de février 1960, en indiquant la possibilité d'un cholangiome, apportait une solution au problème : les cellules des cholangiomes malins rappellent, en effet, parfois celles des épithéliomas excréto-biliaires et intestinaux et, comme elles, peuvent être mucipares ; mais si le diagnostic de cancer primitif du foie peut être retenu, on ne peut toutefois exclure l'éventualité d'une métastase et le doute persiste.

Pour expliquer ces résultats, un peu discordants, on peut peut-être admettre l'existence d'une tumeur très limitée des voies biliaires intra-hépatiques métastasiant secondairement dans les régions voisines du parenchyme.

Comme nous le verrons plus loin, une telle supposition avait déjà été avancée par Chigot à propos d'un cas assez comparable où, bien que l'histologie affirmât la métastase, il fut impossible de découvrir la tumeur primitive originelle extra-hépatique.

Dans notre observation, le diagnostic précis d'origine reste donc pour le moment incertain. Peut-être l'examen nécropsique des viscères nous apportera-t-il quelques précisions supplémentaires.

De toute façon, primitif ou secondaire, ce cancer du foie, de par son évolution anormalement lente, se distingue nettement des formes habituellement rencontrées.

OBSERVATION N° 20

Néoplasme primitif du foie du type cholangiome avec ictère terminal. Terrain éthylique.

Observation inédite résumée (Service du Professeur M. Girard, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon).

M. W. Ch..., 57 ans, gardien de garage, est envoyé dans le Service le 10 mars 1960, pour un ictère, de la fièvre, une ascite et œdèmes des membres inférieurs.

Dans les antécédents du malade, on retient qu'il s'agit d'un tuberculeux traité de février à novembre 1959 et d'un éthylique.

A l'entrée, le malade est inconscient, subcomateux ; il présente un ictère généralisé ; une ascite volumineuse ; une hépatomégalie avec circulation collatérale importante.

Le bilan biologique :

Bilirubine directe	+++
Totale	247 mg
Sels biliaires	+++
Pigments biliaires	+++
Protéines totales	63 g/litre
Sérine	24 g/litre

Globuline	39/litre
Sérine/globuline	0,61
Prothrombine	30 %
Phosphatases alcalines	7,7 U.B.
Réserve alcaline	16 volumes

Etant donné l'état grave du malade, une ponction d'ascite est pratiquée, celle-ci permet de retirer 3,500 litres de liquide hémorragique. Le malade est mis aux perfusions d'hémisuccinate d'hydro-cortisone, sérum glucosé et autre traitement symptomatique. Malgré le traitement, l'état du malade s'aggrave très rapidement ; le 12 mars, le malade entre en coma et, à 16 heures de la même journée, le décès survient.

Autopsie :

Pancréas nettement néoplasique.

Foie atrophique, à bord tranchant, dont la surface est irrégulière, granitée.

A la coupe : parenchyme dur, scléreux, présentant de multiples nodules de 2 à 3 mm de diamètre, disséminés dans tout le parenchyme, et de coloration jaune vive, tranchant réellement sur l'aspect brun de la coupe.

Histologie :

Les fragments du pancréas sont le siège d'une pancréatite chronique dense, même pas tellement fibreuse, sans aucun signe de dégénérescence maligne. Il existe, en certains points, des signes de pancréatite œdémateuse.

Les fragments du foie, par contre, présentent trois séries de lésions :

1° Tous les lobules hépatiques restants sont le siège d'un ictère grave avec dislocation des travées, avec cellules pourries, avec noyaux altérés. L'ictère grave est certain.

2° De vastes travées scléreuses denses, très larges, très différentes de la sclérose de cirrhose.

3° Dans cette sclérose, des boyaux épithéliaux glandulaires typiques anarchiques, de petit volume, infiltrants, qui ne se trouvent que dans la sclérose et qui n'infiltrant pas les zones d'ictère grave.

Il s'agit d'un cholangiome et le diagnostic est : « Ictère grave terminal sur un cholangiome avec très intense stroma-réaction mais sans cirrhose annulaire vraie ».

OBSERVATION N° 21

Néoplasme primitif du foie du type hématome diagnostiqué par ponction-biopsie. Tableau clinique d'un ictère avec éruption eczémateuse généralisée.

Observation inédite, résumée (Service du Professeur M. Girard, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon).

Mme A. M...D..., 52 ans, est envoyée dans le Service le 25 avril 1960, pour subictère et dermite.

Sa mère est morte d'une angine de poitrine. Elle a eu un scarlatine à l'âge de 27 ans ; mariée, elle a deux filles en bonne santé ; elle fut hystérectomisée en 1960, pour un fibrome hémorragique ; pas de notion d'éthylisme.

La maladie actuelle a commencé il y a un an, à la suite de la mort de sa mère, par une anorexie globale mais surtout pour la viande ; un amaigrissement ; après un

épisode infectieux grippal et un embarras gastrique sans phénomène douloureux, apparition d'un ictère accompagné d'une dermatite eczémateuse prurigineuse entraînant de l'insomnie, et enfin une asthénie.

A l'examen, on est frappé par le teint jaune et surtout par l'intensité de la déshydratation de la malade. Le foie est augmenté de volume et sensible à la palpation. L'examen cardio-pulmonaire et nerveux est normal.

Le bilan biologique est troublé et montre :

Numération-formule sanguine :

Globules rouges	3.900.000
Hémoglobine	91 %
V.G.	1,04
Globules blancs	5.000
Poly-neutrophiles	41 %
Poly-éosinophiles	26 %
Poly-basophiles	2 %
Lymphocytes	12 %
Moyens mononucléaires	4 %
Monocytes	15 %
Protéines totales	56 %
Sérine	29 %
Globuline	27 %
Sérine/Globuline	1,07
Urée	0,21 g %
Prothrombine	100 %
Phosphatases alcalines	5,5 unités

Tests hépatiques :

Hanger	+
Mac Lagan	5,5
Kunkel	9,5
Bilirubine directe	++
Bilirubine totale	28 mg

Sérologie (B. W., Kahn, V.D.R.L.) : négative.

Le 29 avril, une cholécystographie est pratiquée : la vésicule et les voies biliaires sont invisibles, mais on pense que l'examen pouvait être faussé par le subictère. On reste sur l'hypothèse d'un ictère infectieux et on met la malade à la deltacortisone, et tubage duodénal.

Le 5 mai 1960, la malade revient dans le Service pour une nouvelle poussée ictérique accompagnée d'un état fébrile avec frissons, une éruption eczémateuse généralisée, une asthénie ; pas d'anorexie. L'examen clinique reste inchangé.

On est en présence d'un ictère chronique dont l'évolution évoque un obstacle incomplet ou intermittent des voies biliaires. Les tests hépatiques sont légèrement perturbés ; l'opacification de la voie biliaire par le Télépaque se solde par un échec. On continue les investigations.

Le 25 novembre 1960, la laparotomie montre : le foie de volume normal ; les deux lobes ont un aspect identique, très légèrement scléreux (avec nodules d'aspect miliaire du bord antérieur des deux lobes). Rate non hypertrophique. Vésicule blanchâtre, souple, vidée par le tubage duodénal.

En décembre 1960, une ponction-biopsie est pratiquée et cinq fragments sont envoyés pour un examen histologique.

Histologie (Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Professeur Agrégé M. Plauchu, n° AE 10.635) : Elle a porté sur le foie. Trois fragments ont été envoyés.

Trois fragments, trop petits, sont constitués intégralement par des cellules anarchiques sans disposition glandulaire, qui permettent de penser à l'hépatome. Une mitose.

Pas de stéatose, pas de thrombine, pas de cirrhose.

« Hépatome sur foie sain ».

OBSERVATION N° 22

Hépatome trabéculaire à marche lente. Tableau clinique d'une hépatosplénomégalie.

Observation inédite, résumée (Service du Professeur M. Girard, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon).

Mme F...D..., 34 ans, sans profession, est adressée dans le Service le 10 avril 1961, pour une hépatosplénomégalie.

Dans les antécédents : son père est décédé à 35 ans pour un ulcère perforé ; une rougeole à 17 ans ; une appendicectomie à 18 ans ; des poussées de pyélonéphrites ; mariée, a eu trois enfants ; dysménorrhées depuis les premières règles qui sont apparues à 12 ans et, dernièrement, des métrorragies qui n'ont pu être améliorées que par la K 1.

L'hospitalisation est motivée par un état qui date depuis six ans. En 1957, la malade consulte à l'Hôpital de Reims pour des précordialgies qu'un bilan cardiaque n'a pas pu expliquer, une lassitude extrême, une anorexie, des crises migraineuses avec vomissements alimentaires post-prandiaux. L'examen clinique met en évidence un gros foie, des œdèmes des membres inférieurs. Les tests hépatiques demandés auraient été normaux. On pratique une ponction-biopsie du foie et la malade est mise en traitement au xextraits de foie et au cortancyl. Cette cure améliore nettement la malade.

En 1958, la malade est réadmise à l'hôpital de Reims, pour des phénomènes douloureux de l'hypochondre droit, douleurs sourdes avec paroxysme et sensation de pesanteur à la région paramédiane gauche. On y découvre, à l'examen, une forte atteinte de l'état général avec amaigrissement de dix kilos, une anorexie, des œdèmes aux membres inférieurs, et à la palpation le foie est gros. Une laparotomie exploratrice pratiquée aurait montré simplement un foie d'hépatite.

En 1959, une nouvelle ponction-biopsie et une nouvelle hospitalisation à Bichat. Le tableau clinique est inchangé : douleurs abdominales, vomissements alimentaires, gros foie en augmentation progressive, et œdèmes des membres inférieurs.

En décembre 1960, la malade est venue à l'hôpital de Vaugirard. Une splénoportographie y est pratiquée ; celle-ci évoque une histoire portale. Une intervention chirurgicale est proposée à la malade. Elle entre alors dans le Service pour le même tableau clinique.

L'examen clinique montre un état général satisfaisant ; la température est à 37°C ; la V.S. est à 30 % ; une hépatomégalie diffuse, ferme, irrégulière, non douloureuse ; la rate est difficilement perçue ; légers œdèmes des régions tibiales surtout à gauche ; pas d'ictère, pas d'adénopathie ; le bilan cardio-pulmonaire et nerveux est négatif.

Le bilan biologique :

Globules rouges : 3.800.000 ; Hémoglobine, 68 % ; V.G., 0,80

Globules blancs : 5.400

Poly-neutrophiles	54 %
Poly-éosinophiles	1 %
Lymphocytes	30 %
Moyens mononucléaires	5 %

Monocytes	10 %
Phosphatases alcalines	4,7 unités
Protéines totales	55 %
Sérine	29 %
Globuline	26
Sérine/globuline	1,11

Tests hépatiques :

Hanger	0
Mac Lagan	3
Kunkel	1,9

L'hypothèse diagnostique s'oriente plutôt vers une néoformation à marche lente que vers une sclérose. Les renseignements demandés au Docteur Chatelain, de Reims, confirment notre première impression diagnostique (néoformation hépatique bénigne sans sclérose ayant pris actuellement un volume tératologique).

Laparoscopie : Lobe droit non vu ; lobe gauche très augmenté de volume épaissi, macroscopiquement normal dans son ensemble. Le long du bord antérieur de la face interne, on voit deux à trois nodules du volume d'une noisette, blanchâtres. Sur la face interne, de ce lobe, un nodule cratériforme. On prélève un fragment dont l'examen n'apporte aucun élément diagnostique.

Le 26 mai 1961, une laparoscopie exploratrice est pratiquée ; celle-ci montre : de nombreuses adhérences pariéto-hépatiques ; le foie dans son ensemble est parsemé et renferme des nodules blanchâtres de la taille d'une noix, intra-hépatique à partir d'une tumeur mère. Il ne semble pas cependant, à la palpation, exister une reine beaucoup plus grosse que les nodules. Trois fragments de foie sont prélevés pour un examen histologique.

Histologie le 6 juin 1961 :

La première coupe est du foie normal.

La deuxième coupe est du foie avec des îlots de sclérose, contenant des aspects glandulaires végétants qui sont du foie vasculaire.

A la limite, séparé du parenchyme normal par une mince travée fibreuse, hépatome vésiculaire, trabéculaire typique, enkysté, nodulaire. Malignité certaine.

Sur le troisième fragment, hépatome trabéculaire atypique, très mince sclérose de type stroma-réaction ; cet hépatome n'est pas greffé sur cirrhose.

« Hépatome trabéculaire ».

OBSERVATION N° 23

Epithélioma primitif du foie du type hépatome, greffé sur cirrhose. Tableau clinique d'une atteinte de l'état général, avec fièvre.

Observation inédite, résumée (Service du Professeur Agrégé M. Girard, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon).

M. J. B..., 61 ans, pensionnaire à l'Hospice d'Albigny, est adressé dans le Service, le 21 juillet 1961, pour une baisse de l'état général, une température subfébrile, et un gros foie.

L'interrogatoire est difficile, on ne note rien de particulier dans les antécédents héréditaires, collatéraux du malade ; de même dans les antécédents personnels, à part une scoliose congénitale et une hernie inguinale bilatérale dont il est porteur. Pas de notion d'éthylisme.

La maladie qui nécessite l'hospitalisation débute, il y a quelques années, par une dyspnée d'effort apparue progressivement, sans épisode aigu respiratoire. Depuis quatre ans, installation d'une baisse de l'état général avec asthénie, température subfébrile à 38°C, une anorexie, des douleurs abdominales vagues, diffuses et constantes ; pas de vomissements, pas de troubles du transit, pas d'hémorragie.

A l'examen on retient : des œdèmes des membres inférieurs, une ascite importante avec signe du flot, une hépatomégalie débordant le gril costal de quatre travers de doigt ; le foie est lisse, dur et douloureux à la pression ; une légère circulation collatérale ; le cœur et les poumons sont normaux ; pas d'albumine ni sucre dans les urines : la V.S. est à 35 %. La température est à 38°C.

Le bilan biologique :

Prothrombine 68 %

Formule sanguine :

Globules rouges : 3.590.000 ; Hémoglobine, 74 % ; V.G., 1,01

Globules blancs : 13.000

Poly-neutrophiles 91 %

Poly-éosinophiles 0 %

Poly-basophiles 0 %

Lymphocytes 6 %

Moyens monocléaires 0 %

Monocytes 3 %

Phosphatases 18,1 unités

Protéines totales 65 g

Sérine 27 g

Globuline 38 g

Sérine/globuline 0,71

Cholestérol 1,97 g

Urée 0,48

Devant ce tableau clinique et biologique, le problème se discute entre la sclérose hépatique éthylique en faveur de laquelle s'inscrit une prothrombine abaissée, et un état néoplasique dont le point de départ reste à élucider. Le malade est mis à la delta-cortisone, aux diurétiques (sels) et aux extraits de foie. Malgré ce traitement, l'évolution est rapide et, le 5 août 1961, le malade s'éteint.

Vérification : Estomac, reins, intestin, rate et poumons sont normaux. Cœur : hypertrophique surtout dans ses cavités droites. Foie de volume anormal, mais couvert de gros nodules blanchâtres, évoquant un néoplasme secondaire.

Histologie : Le fragment est constitué par une fibrose énorme, dense, avec canalicules hépatiques et de rares travées en certains endroits.

On trouve des plages ou des traînées de cellules néoplasiques infiltrant le foie de façon diffuse ; aucun aspect glandulaire.

La stroma est tellement importante que l'on ne peut pas dire stroma-réaction simple ; la fibrose dissocie les travées hépatiques à la périphérie.

« Il s'agit d'un hépatome sur cirrhose ».

OBSERVATION N° 24

Néoplasme primitif du foie du type hépatome, greffé sur sclérose hépatique, diagnostiqué par P.B.F. Tableau clinique d'un amaigrissement et œdème des membres inférieurs.

Observation inédite, résumée (Service du Professeur M. Girard, Hôpital de la Croix-Rousse, n° 7.435).

M. G... J., 67 ans, représentant, est adressé dans le Service, le 3 octobre 1961, pour un bilan général à la suite d'un amaigrissement difficilement explicable.

Dans les antécédents du malade on retient : un paludisme ancien entre 1900-1914 ; une néisseriose avec orchite à l'âge de 15 ans ; deux blessures à la jambe droite, pendant la guerre 1914-1918 ; une syphilis ancienne traitée en 1934 ; en 1935, une intervention pour hémorroïdes ; en 1918, une intervention sur duodénum, et, enfin, un rhumatisme endémique pour lequel il est hospitalisé à l'hôpital Edouard-Herriot. L'éthylisme est formellement nié par le malade.

L'hospitalisation est motivée par un amaigrissement inexpliqué de 5 kilos, depuis le mois de juin, et récemment apparition d'œdèmes aux membres inférieurs ; pas d'anorexie, pas d'asthénie.

L'examen clinique montre un état général assez satisfaisant, une hépatomégalie dure et douloureuse. Le bilan cardio-pulmonaire et nerveux est absolument normal. Pas d'adénopathie.

Le bilan biologique :

Numération formule sanguine :

Globules rouges	3.560.000
Hémoglobine	80 %
V.G.	1,11
Globules blancs	4.000
Poly-neutrophiles	60 %
Poly-éosinophiles	3 %
Lymphocytes	32 %
Monocytes	3 %
Protéines totales	82 ‰
Sérines	31 ‰
Globulines	51 ‰
Sérine/globuline	0,62
Bilirubine directe	+
Bilirubine totale	14,5 mg/litre

Tests hépatiques :

Hanger	0
Mac Lagan	12,8 unités
Kunkel	21,4 unités
Prothrombine	76 %
Cholestérol	3,20 ‰

Transaminase : G.O. = 88, G.P. = 41.

Sérologie (B.W., Kahn, V.D.R.L.) : négative.

Devant ce tableau clinique, le diagnostic se discute entre une cirrhose et une mitose. La laparoscopie pratiquée le 7 octobre ne permet pas de voir le foie à cause des adhérences post-opératoires. On propose une ponction-biopsie qui est pratiquée le 11 octobre. En attendant le résultat de cet examen, le malade est mis à un traitement pour sclérose hépatique.

Le décès survient après cinq mois d'évolution.

Histologie : Foie fibreux inflammatoire et, dans cette fibrose, d'indiscutables cellules malignes groupées en travées ou en amas, qui permettent d'affirmer l'hépatome.

Aucune trace de disposition vésiculaire.

Autopsie : Sclérose hépatique hypertrophique légèrement ascitique d'étiologie imprécise. En réalité, « hépatome avec cirrhose ».

OBSERVATION N° 25

Sclérose hépatique éthylique hypertrophique ascitique. Hépatobolangiome greffé sur cirrhose. Tableau clinique d'une atteinte de l'état général avec asthénie et amaigrissement.

Observation inédite, résumée (Service du Professeur M. Girard, Hôpital de la Croix-Rousse, n° 7897, Lyon).

M. M. D..., 63 ans, manœuvre, est envoyé dans le Service, le 13 juillet 1962, pour une baisse de l'état général avec asthénie, amaigrissement et anorexie.

Dans les antécédents du malade, on retient un panaris à l'index gauche, en 1947 ; une contusion au genou gauche en 1958 ; un éthylisme ancien à deux litres de vin par jour.

La maladie qui nécessite l'hospitalisation débute, depuis trois semaines, par une baisse de l'état général avec asthénie ; amaigrissement de deux kilos pendant cette période, une anorexie, et enfin apparition depuis une semaine d'un ictère conjonctival qui s'est étendu, par la suite, au reste des téguments ; des œdèmes discrets aux membres inférieurs.

L'examen du malade met en évidence : un gros abdomen, un gros foie dur, indolore, débordant d'une paume de main le gril costal ; une circulation collatérale abdominale et présternale ; un ictère franc ; rien à signaler du point de vue cardio-pulmonaire ; pas de sucre ni albumine dans les urines.

Le bilan biologique :

Numération-formule sanguine :

Globules rouges	3.660.000
Hémoglobine	76 %
V.G.	1,04
Globules blancs	7.800
Poly-neutrophiles	74 %
Poly-éosinophiles	1 %
Poly-basophiles	1 %
Lymphocytes	11 %
Moyens mononucléaires	4 %
Monocytes	8 %

Tests hépatiques :

Hanger	++
Mac Lagan	3,8 unités
Kunkel	7,2 unités
Phosphatases alcalines	9,0 unités
Prothrombine	84 %
Protéines totales	69 g %
Sérine	33 g %
Globuline	36 %
Sérine/globuline	0,92

Urines :

Sels biliaires	+++
Pigments biliaires	+++

Sérologie (B.W., Kahn, V.D.R.L.) : négative.

Le tableau clinique évoque le diagnostic de cirrhose hépatique décompensée ; néanmoins, on ne retrouve pas de cause déclenchante ni période prémonitoire, et le laboratoire montre un parenchyme hépatique modérément atteint. On demande une laparoscopie et autres explorations pour éliminer une mitose hépatique associée. On met le malade au deltacortisone, et diurétiques.

Le 16 juillet 1962, les radiographies ceso-gastro-duodénales ne montrent pas de varices.

Aspect de spasme persistant dans la région antrale.

Laparoscopie : 1,500 litre d'ascite citrine ; lobe gauche, existence d'une masse nodulaire, dure, pâle, à bord antérieur mousse, évoquant une sclérose hypertrophique.

Au niveau du lobe carré, aspect tacheté, blanchâtre, comme si une mitose intra-hépatique affleurait la surface parenchymateuse.

Visicule normale, grosse circulation collatérale dans tout le ligament suspenseur.

En conclusion : Sclérose hypertrophique avec mitose hépatique secondaire probable.

L'évolution est rapide, en dépit du traitement. Le 8 août 1962, le décès survient.

Autopsie : L'abdomen est rempli de sang occupant la cavité péritonéale.

Le foie est sclérosé, dur, volumineux (4.200 kilos). Les voies biliaires sont rétractées, mais la vésicule est normale.

Pancréas dur et atrophique. Le tube digestif est normal.

Histologie : Les fragments de foie envoyés sont fondamentaux et tous semblables.

Il existe une cirrhose hépatique annulaire peu ou pas stéatosique intense.

Dans cette cirrhose qui pénètre les lobules et qui les fragmente, on trouve des plages de boyaux glandulaires irrégulières, qui sont du type cholangiome. Mais dans les lobules hépatiques, en certains points, on trouve des zones qui sont indiscutablement pour l'hépatome avec travées irrégulières, cellules à noyaux monstrueux.

Examen histologique fondamental car, sur la même coupe, on peut affirmer la cirrhose, l'hépatome et le cholangiome ; épithélioma greffé sur cirrhose à double polarité histologique.

« Hépatolo-cholangiome greffé sur cirrhose. »

OBSERVATION N° 26

Néoplasme primitif du foie, type hépatome trabéculaire greffé sur cirrhose. Tableaux cliniques d'un syndrome ictéro-œdémateux et ascitique très sévère.

Observation inédite, résumée (Service du Professeur Girard, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, n° 6.741).

Mme L. F..., 73 ans, serveuse, est adressée dans le Service, le 22 avril 1963, pour œdèmes des membres inférieurs et douleurs de l'hypochondre droit.

Dans les antécédents héréditaires et collatéraux, on retient : son père est décédé à 67 ans d'une cirrhose ; sa mère est morte à 72 ans ; une sœur décédée d'un cancer.

Dans les antécédents personnels de la malade : une hydrosalpinx opérée en 1926 ; ménopause à 40 ans ; la malade nie tout éthylysme.

La maladie actuelle commence, le 3 avril, par un épisode pulmonaire d'allure infectieuse avec température à 39-40°C, un point du côté droit. Cet épisode est interprété comme une pleurésie droite. Trois jours après cet épisode, survient une douleur violente au creux épigastrique, sans irradiation, et qui cède spontanément. Enfin, récemment, installation d'un amaigrissement et d'œdèmes des membres inférieurs.

L'examen clinique met en évidence : un ictère très foncé des conjonctives et des téguments ; de volumineux œdèmes des membres inférieurs, gardant le godet ; un gros foie, débordant de trois travers de doigt ; une ascite volumineuse ; la rate est difficile à explorer à cause de l'ascite ; rien à signaler au cœur et aux poumons. Le tableau clinique est celui d'une stéato-sclérose en triple poussée œdémato-ascitique et ictérique, cependant on ne retrouve pas d'antécédents éthyliques. La malade est mise à la deltacortisone, associée à la vitamine B 19 de l'extrait de foie.

Le 23 avril : Sang :

Globules rouges	3.810.000
Hémoglobine	90 %
V.G.	1,06
Globules blancs	11.500
Poly-neutrophiles	74 %
Poly-éosinophiles	1 %
Poly-basophiles	—
Lymphocytes	3 %
Moyens mononucléaires	5 %
Monocytes	12 %
Plaquettes	145.000
Bilirubine directe	+++
Totale	56 mg/litre

Tests hépatiques :

Mac Lagan	5,4 unités
Kunkel	21 unités
Protéines totales	73 g %
Sérines	23 g %
Globuline	50 %
Sérine/globuline	0,66

Le traitement semble impuissant et, le 24 avril, le décès survient.

Vérification :

Ascite hémorragique, environ 3 litres.

Foie hypertrophié (2.700 g) avec, en surface, de petits nodules bleutés de la taille d'une noix. A la coupe, on a la surprise de découvrir de petits nodules blanchâtres : adéno-cancer ? Le lobe du foie présente par ailleurs un aspect de cirrhose.

Histologie (Laboratoire d'Anatomie pathologique, Professeur Agrégé M. Plauchu, n° AH 2959, Lyon) :

Lésions considérables, l'hépatome est pratiquement certain. Hépatome trabéculaire avec travées dissociées et œdémateuses absolument typiques. Ce

sont des lésions qu'on retrouve sur les autres fragments et qui ont une disposition lobulée. Entre les boyaux, foie cirrhotique avec sclérose inflammatoire et néo-canalicules.

« Hépatome greffé sur cirrhose ».

OBSERVATION N° 27

Obésité compliquée de diabète gras. Néoplasme primitif du foie du type histologique. Hépatome trabéculaire avec différenciation glandulo-kystique, nécrose importante et greffé sur cirrhose.

Observation inédite, résumée (Service du Professeur M. Girard).

M. L..., 66 ans, est adressé dans le Service, pour une atteinte de l'état général avec amaigrissement, des troubles digestifs, des douleurs abdominales siégeant à l'hypochondre droit, et une pyrexie.

Dans les antécédants du malade, on retient un éthyisme à plus d'un litre et demi de vin, une obésité compliquée d'un diabète gras sans hémochromatose, bien stabilisé jusqu'ici.

L'examen clinique met en évidence un amaigrissement considérable chez un obèse, une ascite dont la ponction exploratrice retire un *liquide hémorragique* ; le reste de l'examen est négatif.

Le bilan biologique montre les tests hépatiques fortement troublés, une glycémie à 2,69 g ; troubles hématologiques avec une anémie, une hyperleucocytose et une thrombopénie à 120.000 plaquettes.

L'évolution est irréversible : l'ictère et la cachexie s'aggravent malgré les perfusions de sang et de sérum, et le malade meurt dans un tableau de *coma hépatique*.

L'autopsie montre un foie atrophique de cirrhose.

L'histologie précise qu'il s'agit d'un hépatome trabéculaire avec différenciation glandulo-kystique, nécrose et une cirrhose importante.

« Donc un hépatome trabéculaire greffé sur cirrhose ».

DIX-NEUF OBSERVATIONS

DU SERVICE DU PROFESSEUR AGREGÉ M. PLAUCHU

OBSERVATION N° 28

Tableau clinique de cirrhose hypertrophique du foie, à évolution maligne, avec ictère grave et mort à la septième semaine. Vérification anatomique : cholangiome sans cirrhose.

Observation déjà publiée *in extenso* in « Lyon Médical » n° 1, du 4 janvier 1959 : *Le cancer primitif du foie à forme clinique de cirrhose. A propos de deux observations* (MM. M. Planchu, J.-P. Delahaye, M. Trillet, J.-L. Michaud).

Observation tirée de la thèse du Docteur B. Jakubowicz, 1959, pp. 46-48.

Mme C..., 52 ans, manutentionnaire aux Etablissements Lumière, entre dans le Service le 26 février 1958, envoyée par le Docteur Baridon, pour *gros foie avec œdème des membres inférieurs*. (Observation n° 3.706).

Dans ses antécédents, on note une intolérance aux graisses, remontant à l'enfance, avec gêne post-prandiale de l'hypochondre droit, nausées et céphalées fréquentes. L'intensité accrue de ces malaises amène la malade à consulter le Professeur Mallet-Guy, qui pratique, en 1948, une *splanchnicectomie droite*, pour *hypotomie des voies biliaires*. Lors de l'intervention, *l'absence de lithiase biliaire* est vérifiée et *l'intégrité du parenchyme hépatique* est confirmée par une *biopsie per-opératoire* qui montre cependant (Docteur Feroldi) un certain degré de sclérose, au niveau des espaces portes, avec néocanalicules biliaires et petits infiltrats lymphocytaires.

Les manifestations de dystonie biliaire disparaissent complètement après l'intervention, et la malade mène, de 1948 au début de 1958, une *vie parfaitement normale*.

Début février 1958, apparaît brusquement, sans fièvre ni douleur, un important œdème du membre inférieur gauche. Le Docteur Baridon, consulté, trouve une hépatomégalie volumineuse et adresse la malade dans le Service du Professeur Agrégé M. Plauchu.

A l'entrée à l'hôpital, on note :

- un *ictère franc* du visage et des conjonctives ;
- un *gros foie*, dur, irrégulier, non douloureux, débordant les fausses côtes d'un travers de main, sans ascite, ni spléno-mégalie ;
- un *œdème important* du membre inférieur gauche, blanc, élastique, ne gardant pas le godet.

La malade est *apyrétique*. Ses urines ne contiennent *ni sucre, ni albumine*, mais une quantité importante de pigments biliaires.

Les examens de laboratoire mettent en évidence une *perturbation profonde des fonctions hépatiques* :

- Mac Lagan : ++.
- Hanger : ++++.
- Rouge colloïdal : 5.
- Prothrombine : 52 %.
- Protéines totales : 59 g %.
- Albumine : 21 g %.
- Globuline : 38 g %.
- Sérine/globuline : 0,55.
- Bilirubinémie : H.V.D.B. directe : ++, totale : 9,5 unités.
- Phosphatases alcalines : 11 unités Roberts.
- Urée : 0,20 %.

L'hémogramme montre une hyperleucocytose franche avec *polynucléose* :

— Globules rouges :	4.100.000.
— Hémoglobine :	90 %.
— Valeur globulaire :	1.
— Globules blancs :	16.000.
Polynucléaires neutrophiles	78 %
Polynucléaires éosinophiles	4 %
	82 %
Lymphocytes	8 %
Moyens monocytes	5 %
Monocytes	5 %
	18 %

Le diagnostic de *cirrhose hépatique*, ou d'*adéno-cancer du foie avec cirrhose*, paraît, devant cet ensemble symptomatique, le plus logique. Mais l'étiologie de cette *cirrhose* — *en l'absence de tout éthylysme* — paraît difficile à reconnaître, et l'on hésite à évoquer une *cirrhose cholangitique*, consécutive aux lésions des espaces portes, découvertes en 1948.

La malade est mise au traitement classique des cirrhoses :

- Vitaminothérapie K 1, B 12 et P P.
- Perfusions intra-veineuses bi-hebdomadaires de plasma.
- Deltacortisone, 20 milligrammes par jour.

L'état demeure à peu près stationnaire durant les trois premières semaines de l'hospitalisation. Cependant, à deux reprises, le 2 et le 10 mars, la malade présente un *accès thermique* à 40°.

- *Le premier* s'accompagne de l'apparition d'une grande ecchymose *lombo-abdomino-crurale* bilatérale, sans hémorragie viscérale ni perturbation des tests d'hémostase ;
- *Le second* se manifeste à l'occasion d'une réuption érythémateuse et purpurique passagère de la cuisse gauche, non prurigineuse.

Le 20 mars, aggravation brusque de l'état de la malade : les *œdèmes* des membres inférieurs remontent jusqu'aux lombes, l'ictère augmente d'intensité, apparaît une *ascite*. Le taux de prothrombine, malgré une intense vitaminothérapie K 1, demeure bas (62 %). Celui des phosphatases alcalines s'élève à 17 unités Roberts.

Le 24 mars : le tableau est celui de l'*ictère grave* avec torpeur, puis coma complet, ictère cuivré, sans syndrome hémorragique. Malgré la corticothérapie, à doses intensives, et la perfusion d'acide glutamique, l'aggravation se poursuit inexorablement, et la malade meurt le 26 mars 1958.

Vérification anatomique : foie peu augmenté de volume ; de surface irrégulière.

- *A la coupe* : aspect de cancer micro-nodulaire multicentrique ou de cirrhose avec taches jaunes d'atrophie aiguë.
- Les autres viscères sont normaux.
- *Histologiquement* (A.-C. 2.604) : aspect de *cholangiome*, plutôt que d'hépatome, avec *importante stroma-réaction*, mais *sans cirrhose*, et avec nombreuses embolies « simulant un foie de maladie du sang ».

La rate est extrêmement congestive, peu fibreuse, sans hyperplasie des formations lymphoïdes.

OBSERVATION N° 29

Tableau clinique de cirrhose éthylique, hypertrophique et ascitique chez un sujet âgé.

nal. Vérification anatomique : cancer primitif du foie à forme de cholangiome sans cirrhose.

Observation déjà publiée *in extenso* in « Lyon Médical » n° 1, du 4 janvier 1959 : *Le cancer primitif du foie à forme clinique de cirrhose. A propos de deux observations* (MM. M. Plauchu, J.-P. Delahaye, M. Trillet, J.-L. Michaud).

Observation tirée de la thèse du Docteur B. Jakubowicz, 1959, pp. 48-50.

M. C... Louis, 72 ans, ancien ajusteur, entre dans le Service le 16 avril 1958, envoyé par le Docteur Campens, pour « troubles digestifs, ictère et ascite » (Observation n° 3.133).

Dans ses antécédents, on relève un éthylysme ancien : un litre de vin par jour, sans compter de nombreux « petits verres » entre les repas.

L'affection qui motive l'hospitalisation a débuté de manière insidieuse quelques mois auparavant par une baisse progressive de l'état général, accompagnée :

- de troubles digestifs : anorexie, vomissements, sans amaigrissement,
- et d'épistaxis.

Une grippe, en janvier 1958, a hâté le déclin de l'état général du malade, mais c'est seulement début avril, une semaine avant l'hospitalisation, que sont apparus :

- douleurs profondes de l'hypocondre droit ;
- œdèmes des membres inférieurs ;
- ictère,
- et augmentation de volume de l'abdomen.

A l'entrée, on se trouve en présence d'un malade obèse, subfébrile (37°7), présentant :

- Une ascite abondante, avec signe du flot et circulation collatérale abdominale, très développée.
- Le foie est difficilement perçu sous l'ascite ;
- Les membres inférieurs sont le siège d'un œdème blanc, gardant le godet ;
- Par ailleurs, on note :
 - une aréflexie tendineuse rotulienne et achilléenne ;
 - un cœur en arythmie complète de taux moyen ;
- Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Le diagnostic de cirrhose éthylique décompensée, avec poussée ictéro-ascitique grave et polynévrite des membres inférieurs, paraît évident. Les examens de laboratoire prouvent l'importance de l'altération des fonctions hépatiques :

- Tests de floculation : très positifs.
- Prothrombine : 55 %.
- Protéines totales du sérum : 56 g %.
- Albumine : 19 g %. Globuline : 37 g %.
- Sérine/globuline : 0,51.
- Bilirubinémie : H.V.D.B. directe : + + +, totale : 15,5 unités.
- Phosphatases alcalines : 13,2 unités Roberts.
- Urée : 0,70 %.

..L'hémogramme montre une hyperleucocytose avec polynucléose discrète :

— Globules rouges : 4.000.000.	
— Hémoglobine : 96 %.	
— Valeur globulaire : 1,2.	
— Globules blancs : 13.000.	
Polynucléaires neutrophiles	75 %
Polynucléaire éosinophile	1 %
	76 %
Lymphocytes	14 %
Moyens monocytes	9 %
Monocyte	1 %
	24 %

Dès le lendemain de l'entrée à l'hôpital, la maladie s'aggrave brusquement et apparaît un tableau de coma hépatique. La mort survient 48 heures après l'hospitalisation.

- *A l'autopsie*, on a la surprise de trouver un énorme foie, pesant 5 kg 200. Plus des neuf dixièmes du parenchyme paraissent envahis par des nodules *cancéreux*, blanchâtres. Les autres viscères sont normaux.
- *L'examen histologique* (A.-C. 3.157) de plusieurs fragments prélevés à la limite des nodules cancéreux et du parenchyme, apparemment sain, montre qu'il s'agit d'un *cholangiome* typique avec des cavités glandulaires irrégulières, formées de boyaux épithéliaux ou cylindriques atypiques. Nécrose et stroma-réaction discrète et inflammatoire. *Pas de trace de cirrhose*.
- *Rate* : fibro-congestive, sans lésions fibro-adéniques.

OBSERVATION N° 30

Tableau clinique initial de sténose pylorique, puis de cirrhose maligne, chez une femme de 61 ans, non éthylique. Hépatome sans cirrhose.

Observation résumée (Service du Professeur Agrégé M. Plauchu, n° 2.999, Hôpital de l'Hôtel-Dieu, Lyon), tirée de la thèse du Docteur B. Jakubowicz, 1959, pp. 50-52.

Mme B... Marie, 61 ans, employée de maison, entre dans le Service, le 15 décembre 1956, pour des crises abdominales « à débrouiller ». Dans ses antécédents, on note des crises de coliques néphrétiques. Pendant les deux mois qui précèdent son entrée dans le Service, elle se plaint de troubles digestifs avec ballonnements, éruption, vomissements incoercibles d'aliments ingérés 24 heures à 48 heures auparavant.

On porte le diagnostic de sténose pylorique, qui est confirmée par l'examen radiologique et on confie la malade aux chirurgiens. L'intervention a lieu le 28 décembre 1956, dans le Service du Professeur Clavel, où l'on pratique une gastro-entéro-anastomose au bouton de Jaboulay, pour une sténose vraisemblablement d'origine ulcéreuse. On a la surprise de découvrir sur le lobe droit du foie une induration étendue d'aspect ficelé, sans noyau métastatique, sur la nature de laquelle on ne peut se prononcer.

Les suites opératoires sont des plus simples, la malade reprend du poids et elle quitte l'Hôtel-Dieu fin janvier 1957.

Elle est suivie régulièrement à la consultation externe du Service où on découvre, le 16 mai 1957, un gros foie dur, à allure métastatique. On institue un traitement au cortancyl, mais, le 22 juin 1957, nouvelle hospitalisation.

En effet, depuis une quinzaine de jours, elle *a maigri de trois kilos* et est très asthénique.

La malade est *apyrétique*.

A l'examen clinique on note *un gros foie dur*, débordant le rebord costal d'un travers de main.

Les examens de laboratoire :

- Vitesse de sédimentation : 44 %.
- L'hémogramme met en évidence une légère polynucléose.
 - Globules rouges : 4.830.000.
 - Hémoglobine : 80 %.
 - Valeur globulaire : 0,75.
 - Globules blancs : 4.200.
 - Polynucléaires neutrophiles 72 %
 - Polynucléaire basophile 1 %

73 %

Lymphocytes	7 %
Moyens monocytes	10 %
Monocytes	10 %
	27 %

On garde la malade quatre semaines avec un traitement à la caryolysine (37 mg) et au cortancyl, d'abord 8, puis 6, puis 4 comprimés. Il n'y a pas d'amélioration, mais la malade désire rentrer chez elle.

Elle est hospitalisée à nouveau, pour une troisième fois, huit jours plus tard, le 1^{er} août 1957, pour une *phlébite du membre inférieur gauche*, qui guérit très bien avec un traitement anticoagulant énergique. Elle reste dans le Service un mois et on profite de son séjour pour faire une nouvelle cure de caryolysine. Elle repart le 31 août 1957. Elle revient à la consultation du Service, le 12 octobre 1957, avec une *ascite d'importance moyenne, un œdème des deux membres inférieurs* et une importante circulation collatérale.

Ses tests hépatiques sont normaux.

Sa prothrombine : 82 %.

Quatrième et dernier séjour, le 15 novembre 1957, pour un *tableau clinique de cirrhose hypertrophique ascitique*.

On remarque un œdème des membres inférieurs, une oligurie et une réaction pleurale droite.

Le laboratoire montre :

— Prothrombine : 90 %.	
— Tests hépatiques : normaux.	
— Protéines totales : 54 g %.	
Sérine : 22 g %.	
Globuline : 32 g %.	
Sérine/globuline : 0,68.	
— Hémogramme :	
Globules rouges : 2.460.000.	
Hémoglobine : 65 %.	
Valeur globulaire : 1,1	
Globules blancs : 4.200.	
Polynucléaires neutrophiles	75 %
Polynucléaires éosinophiles	2 %
	77 %
Lymphocytes	12 %
Moyens monocytes	2 %
Monocytes	9 %
	23 %

— Une ponction d'ascite ramène 4.500 litres d'un liquide à culot hémorragique, à Rivalta +, dont la formule est la suivante :

Cellules	60 %
Lymphocytes	30 %
Polynucléaires	10 %

La malade meurt le 6 décembre 1957.

A l'autopsie, on découvre un énorme foie qui, macroscopiquement, a l'allure d'un adéno-cancer avec cirrhose. Par ailleurs, rien d'anormal.

Examen histopathologique n° A B 8.538 (Laboratoire d'Anatomie Pathologique de Lyon, Professeur A. Guichard). Professeur Agrégé M. Plauchu :

- 1° *Ponction-biopsie* du 26 novembre 1957, n° AB 8.538 : Hépato-
réaction intense à allure parfois pseudo-cirrhotique, cependant on ne peut
parler de cirrhose vraie.
- 2° *Le prélèvement à l'autopsie*, n° AB 8.858, vient confirmer l'hépato-
me et l'absence de cirrhose.

OBSERVATION N° 31

*Tableau clinique de gros foie douloureux et fébrile chez un homme de
67 ans, éthylique moyen. Hépato-
me avec cirrhose.*

Observation résumée (Service du Professeur Agrégé M. Plauchu, n° 1.299),
Hôpital de l'Hôtel-Dieu, Lyon), tirée de la thèse du Docteur B. Jakubowicz, 1959,

— L'examen des urines décèle une albuminurie à 0,20 g %, des pigments
pp. 52-53.

M. P... François, 67 ans, cheminot, entre dans le Service, le 4 juin 1954, pour
un *gros foie douloureux*.

C'est un *éthylique moyen*, à 1 litre 1/2 de vin par jour, qui se plaint depuis
six mois d'une *douleur dans l'hypocondre droit* avec asthénie importante.

Depuis une quinzaine de jours, *amaigrissement de six kilos* et *température oscil-
lante entre 38°-39°*.

L'examen clinique note un *ictère des conjonctives*, un *gros foie dur, lisse*, débordant les fausses côtes d'un travers de main. Il n'y a pas d'ascite, pas d'œdème.

Les examens de laboratoire :

- Vitesse de sédimentation : 48 %.
- La prothrombine : 65 %.
- Gros : 1,1.
- Mac Lagan : 9.
- Rouge colloïdal : 3.
- Bilirubinémie directe : +, totale : 10 unités H.V.D.B.
- L'hémogramme montre une anémie avec leucocytose et polynucléose.

Globules rouges : 3.700.000.

Valeur globulaire : 0,9.

Globules blancs : 13.000.

Polynucléaires neutrophiles 70 %

Polynucléaires éosinophiles 3 %

73 %

Lymphocytes 3 %

Moyens monocytes 11 %

Monocytes 13 %

27 %

Devant un tel tableau, l'examen parasitologique des selles, les séro-diagnostic
TAB, fièvre de Malte, étant négatifs, on porte le diagnostic de tumeur primitive du
foie et, le 15 juin 1954, on fait une *ponction-biopsie*. L'évolution se fait rapidement
vers la cachexie et le malade est emmené mourant le 23 juin 1954. Echec de la caryo-
lysine.

Examen histopathologique n° Y 4.053 (Laboratoire d'Anatomie Pathologique de
Lyon, Professeur J.-F. Martin). Docteur Potton : Les trois quarts du fragment sont
constitués par un foie de cirrhose assez évoluée avec sclérose péri-portale dense avec

néo-canalicules. Le quart restant est le siège d'une prolifération tumorale à cellules monstrueuses reproduisant l'architecture trabéculaire : il s'agit donc d'un *hépatome* avec cirrhose.

OBSERVATION N° 32

Forme clinique de gros foie douloureux avec baisse de l'état général, chez un homme de 67 ans, non éthylique. Hépatome sans cirrhose.

Observation résumée (Service du Professeur Agrégé M. Plauchu, n° 571, Hôpital de l'Hôtel-Dieu, Lyon), tirée de la thèse du Docteur B. Jakubowicz, 1959, pp. 53-54.

M. L. Jean, 67 ans, mécanicien, sans antécédents pathologiques, entre dans le Service le 8 septembre 1952. Depuis un mois il se plaint de douleurs épigastriques post-prandiales atypiques. Il se sent las et *a maigri de cinq kilos*.

Il fait remonter ses troubles à un traumatisme de l'hypocondre droit survenu trois mois avant son hospitalisation.

L'examen clinique ne montre qu'un *gros foie dur*, non douloureux, débordant le rebord costal de deux travers de doigts. Il n'y a pas d'ascite, pas de circulation collatérale. Le malade est apyrétique.

Les examens de laboratoire montrent :

— Vitesse de sédimentation : 45 %.

— L'hémogramme :

Globules rouges :	4.700.000.	
Globules blancs :	10.000.	
Polynucléaires neutrophiles		73 %
Polynucléaires éosinophiles		2 %
		75 %
Lymphocytes		10 %
Moyens monocytes		13 %
Grands lymphocytes		2 %
		25 %

Les radiographies digestives étant normales, on porte le diagnostic d'hépatome et on institue un traitement à la caryolysine (30 mg). Le malade quitte le Service, le 13 septembre 1952, amélioré subjectivement.

Nouvelle hospitalisation le 1^{er} octobre 1952. Le malade est alors très affaibli, dans un très mauvais état général. Décès le 19 octobre 1952.

A l'autopsie on découvre un énorme cancer primitif du foie avec nombreux nodules intra-hépatiques. Le foie pèse 3 kg 500.

Examen histopathologique n° W 6.307 (Laboratoire d'Anatomie Pathologique de Lyon, Professeur J.-F. Martin). Ponction-biopsie du 19 octobre 1952. Professeur Agrégé M. Plauchu : Hépatome sans cirrhose.

OBSERVATION N° 33

Hépatome sans cirrhose. Forme clinique de gros foie avec baisse de l'état général chez une femme de 81 ans.

Observation résumée (Service du Professeur Agrégé M. Plauchu, n° 1.939, Hôpital de l'Hôtel-Dieu, Lyon), tirée de la thèse du Docteur B. Jakubowicz, 1959, pp 54-55.

Mme R... Françoise, 81 ans, entre dans le Service le 20 octobre 1954. Depuis l'âge de 20 ans, elle est soignée pour une *petite insuffisance hépatique* avec intolérance aux graisses et au chocolat. Depuis deux ans elle présente un dyspnée d'effort et c'est pour l'aggravation de ce trouble et pour l'apparition d'un *œdème des membres inférieurs* qu'elle se fait hospitaliser. La malade est apyrétique.

L'examen clinique permet de découvrir un *gros foie dur*, débordant le rebord costal de trois traverses de doigts, une *réaction pleurale droite*, et une arythmie cardiaque complète. Très mauvais état général.

L'examen des urines est normal. L'urée est à 0,75 g %.

La radioscopie montre un diaphragme droit surélevé avec une image ronde, de la grosseur d'un poing, à la base pulmonaire droite, se prolongeant dans l'ombre hépatique.

La malade meurt, le 23 octobre 1954, dans un état de collapsus cardio-vasculaire.

A l'autopsie, on découvre un gros foie avec nombreux nodules néoplasiques.

Examen histopathologique n° Y 7.007 (Laboratoire d'Anatomie Pathologique de Lyon, Professeur J.-F. Martin). Professeur Agrégé M. Plauchu : Hépatome sans cirrhose.

OBSERVATION N° 34

Cholangiome sans cirrhose à forme clinique tumorale, chez un homme de 74 ans, non alcoolique.

Observation résumée (Service du Professeur Agrégé M. Plauchu, n° 2.220, Hôpital de l'Hôtel-Dieu, Lyon), tirée de la thèse du Docteur B. Jakubowicz, 1959, pp. 55-56.

M. S... Jean, 74 ans, armurier, entre dans le Service, le 25 juin 1956, pour une « *masse abdominale* ».

On note dans ses antécédents une coxalgie gauche apparue à 18 mois avec luxation de la tête fémorale.

Il nie tout éthylysme.

Début avril 1956, le malade constate l'apparition d'une *masse dure dans l'hypocondre droit* du volume d'une pêche, sans ressentir aucun trouble subjectif. *Amaigrissement de deux kilos*.

L'examen clinique met en évidence cette masse de l'hypocondre droit, ferme, que l'on rattache au foie.

Le malade est *sub-fébrile*.

Les examens de laboratoire :

— Les tests hépatiques sont sub-normaux :
Mag Lagan : ++.

Hanger :	+
Rouge colloïdal :	3.
— Prothrombine :	100 %.
— Vitesse de sédimentation :	50 %.
— Les urines sont normales.	
— L'urée est à 0,45 g %.	
— L'hémogramme montre une anémie avec leucocytose et polynucléose.	
Globules rouges :	3.350.000.
Hémoglobine :	80 %.
Valeur globulaire :	1,18.
Globules blancs :	14.400.
Polynucléaires	86 %
Lymphocytes	4 %
Moyens monocytes	4 %
Monocytes	6 %
	14 %

On porte le diagnostic de tumeur maligne du foie et l'on fait une *ponction-biopsie*.

Le malade quitte le Service le 3 juillet 1956 et il est perdu de vue.

Examen histopathologique n° AA 4.627 (Laboratoire d'Anatomie Pathologique de Lyon, Professeur J.-F. Martin). Professeur Agrégé M. Plauchu : Boyaux pseudo-glandulaires à cellules monstrueuses dans un tissu nécrotique hémorragique. Il n'y a pas de cirrhose. Il s'agit d'un épithélioma du foie à forme histologique de *cholangicme* sans cirrhose.

OBSERVATION N° 35

Hépatome sans cirrhose avec importante stroma-réaction chez une femme de 74 ans. Forme clinique de gros foie avec baisse de l'état général.

Observation résumée (Service du Professeur Agrégé M. Plauchu, n° 92, Hôpital de l'Hôtel-Dieu, Lyon), tirée de la thèse du Docteur B. Jakubowicz, 1959, p. 56.

Mme G... Marie, cultivatrice, entre dans le Service, le 30 juin 1951, pour une baisse de l'état général avec *amaigrissement important* et *accès fébriles* depuis quatre mois.

Dans ses antécédents, on note une intolérance aux graisses et aux œufs depuis l'âge de 50 ans.

L'examen clinique met en évidence un *gros foie dur*, irrégulier, évoquant à la palpation le cancer du foie.

La vitesse de sédimentation est à 20 %.

On décide de pratiquer une *ponction-biopsie*.

Le malade quitte le Service le 5 juillet 1951 et est perdue de vue.

Examen histopathologique n° V 3.830 (Laboratoire d'Anatomie Pathologique de Lyon, Professeur J.-F. Martin). Professeur Agrégé M. Plauchu : hépatome sans cirrhose, mais importante stroma-réaction avec nombreux fibroblastes jeunes.

OBSERVATION N° 36

Hépatome sans cirrhose à forme anatomique multi-nodulaire, chez une femme de 58 ans, non éthylique. Tableau clinique de gros foie avec cachexie.

Observation résumée (Service du Professeur Agrégé M. Plauchu, n° 3.268, Hôpital de l'Hôtel-Dieu, Lyon), tirée de la thèse du Docteur B. Jakubowicz, 1959, pp. 56-58.

Mme F... Alice, 58 ans, entre dans le Service, le 4 avril 1957, pour des troubles digestifs. Dans les antécédents de la malade on retrouve une tumeur du sein, traitée par quarante séances de radiothérapie en janvier 1956. On ne sait rien de précis sur la nature de cette tumeur.

Depuis sept mois elle se sent très asthénique et *a maigri de six kilos*. Elle fait par ailleurs des *épisodes fébriles* à 38° 5-39° de deux à trois jours.

A l'examen clinique, on remarque un *léger ictère des conjonctives* et un *énorme foie irrégulier*, descendant bas dans la fosse iliaque droite.

En raison des antécédents de la malade, on porte le diagnostic de tumeur secondaire du foie.

La malade est apyrétique.

Les examens de laboratoire :

- Vitesse de sédimentation : 56 %.
- Prothrombine : 84 %.
- Protéines totales : 62 g %.
- Sérine : 31 g %.
- Globuline : 31 g %.
- Sérine/globuline : 1.
- Bilirubinémie : directe : ++, totale : 15 unités H.V.D.B.
- Les tests hépatiques sont normaux :
 - Mac Lagan : 0.
 - Hanger : 0.
 - Rouge colloïdal : 0.
- L'activité phosphatasique alcaline est à 9 unités Roberts. Elle monte à 27, vingt jours après.
- Le cholestérol est à 1,60 g %.
- L'hémogramme :
 - Globules rouges : 2.900.000.
 - Hémoglobine : 70 %.
 - Valeur globulaire : 1,20.
 - Globules blancs : 4.400.
 - Polynucléaires neutrophiles 76 %
 - Polynucléaires éosinophiles 1 %
 - 77 %
 - Lymphocytes 9 %
 - Moyens monocytes 11 %
 - Monocytes 3 %
 - 23 %

La malade est mise à la caryolysine (23 mg), au cortancyl, puis à l'oxyferriscorbone. Il n'y a pas d'amélioration. Elle est très amaigrie et désire rentrer chez elle le 23 mai 1957.

Nouvelle hospitalisation le 16 août 1957. Elle revient *cachectique ictérique*. Son foie a encore grossi et on remarque *un gros œdème des membres inférieurs*. Il n'y a pas d'ascite.

Elle meurt le 26 août 1957.

La vérification montre un foie truffé de nodules néoplasiques. Le parenchyme hépatique entre les nodules paraît sain. Rien d'anormal par ailleurs.

Examen histopathologique n° AB 6.352 (Laboratoire d'Anatomie Pathologique. Professeur J.-F. Martin). Professeur Agrégé M. Plauchu : *Hépatome* à cellules toutes semblables à disposition trabéculaire. *Stroma-réaction diffuse intense* peu inflammatoire sur un foie indemne. *Pas de cirrhose*.

OBSERVATION N° 37

Hépatome sans cirrhose chez un alcoolique de 54 ans. Tableau clinique de gros foie douloureux fébrile.

Observation résumée (Service du Professeur Agrégé M. Plauchu, n° 2.173, Hôpital de l'Hôtel-Dieu, Lyon), tirée de la thèse du Docteur B. Jakubowicz, 1959, pp. 58-59.

M. G... Albert, 54 ans, maçon, entre dans le Service, le 2 mai 1956, pour une *fièvre ondulante*, persistante depuis six semaines. C'est un *éthylique ancien* à 3 à 4 litres de vin par jour qui, depuis le début de sa température, se plaint de douleurs *dans l'hypocondre droit*. Il a maigri *de nombreux kilos*.

L'examen clinique montre *un foie gros, douloureux, dur, lisse, débordant* le rebord costal d'un travers de main, une circulation collatérale nette et un œdème de la paroi abdominale.

Par ailleurs, tremblement des extrémités et signes subjectifs d'imprégnation éthylique.

Les examens de laboratoire :

- La vitesse de sédimentation est à 52 %. Elle va tomber à 23 % quinze jours après.
- Prothrombine : 85 %.
- Hanger : +.
- Rouge colloïdal : 5.
- Mac Lagan : +++.
- Protéines totales : 70 g %.
- Sérine : 34 g %.
- Globuline : 36 g %.
- Sérine/globuline : 0,94.
- L'hémogramme montre une légère anémie avec leucocytose et polynucléose.
- Globules rouges : 3.730.000.
- Hémoglobine : 64 %.
- Valeur globulaire : 0,80.
- Globules blancs : 13.200.
- Polynucléaires neutrophiles 81 %
- Lymphocytes 6 %
- Moyens monocytes 2 %
- Monocytes 11 %
- 19 %
- L'hémoculture est négative.

— Les séro-diagnostic TAB, fièvre de Malte sont négatifs.

Devant ce tableau clinique, on pense à une tumeur primitive du foie et l'on pratique *une ponction-biopsie du foie* dont on n'attend pas le résultat pour mettre le malade à la caryoltsine (33 mg), puis à l'oxyferriscorbone.

Le malade quitte le Service, le 28 mai 1956, amélioré subjectivement et objectivement puisque son foie ne déborde plus que de deux travers de doigt. Il est perdu de vue.

Examen histopathologique n° AA 3.168 (Laboratoire d'Anatomie Pathologique de Lyon, Professeur J.-F. Martin). Professeur Agrégé M. Plauchu : Le fragment envoyé est assez volumineux. Amas de cellules indiscutablement malignes, à noyaux monstrueux : *hépatome*. Il n'y a pas de cirrhose. On note un peu de sclérose des espaces portes.

OBSERVATION N° 38

Hépatome sans cirrhose chez un homme de 57 ans, non alcoolique. Tableau clinique de gros foie avec cachexie.

Observation résumée (Service du Professeur Agrégé M. Plauchu, n° 2.459, Hôpital de l'Hôtel-Dieu, Lyon), tirée de la thèse du Docteur B. Jakubowicz, 1959, pp. 59-60.

M. V... Emile, 57 ans, fraiseur, entre dans le Service, le 14 janvier 1957, pour un bilan hépatique.

Dans ses antécédents, on remarque une *insuffisance hépatique ancienne* avec intolérance aux œufs, graisses et chocolat. Pas d'éthylisme.

Depuis 1952 le malade se plaint de douleurs épigastriques atypiques.

Depuis six mois il a maigri de plus de dix kilos et est très asthénique. Pas d'anorexie. Il se plaint de *douleurs dans l'hypocondre droit*. Le malade est *apyrétique*.

L'examen clinique montre un *gros foie*, sensible, débordant les fausses côtes d'un travers de main. Il est *sub-ictérique*.

Les examens de laboratoire :

— Vitesse de sédimentation :	49 %.
— Bilirubénémie directe :	traces, totale : 2 unités H.V.D.R.
— Phosphatases alcalines :	4,5 unités Roberts.
— Prothrombine :	75 %.
— Mac Lagan, Hanger, rouge colloïdal :	tous négatifs.
— Urée :	0,20 g %.
— L'hémogramme montre une anémie :	
Globules rouges :	2.750.000.
Hémoglobine :	65 %.
Valeur globulaire :	1,17.
Globules blancs :	7.000.
Polynucléaires neutrophiles	66 %
Polynucléaires éosinophiles	1 %
	67 %
Lymphocytes	27 %
Moyens monocytes	3 %
Monocytes	3 %
	33 %

— Le myélogramme montre une éosinophilie, une plasmocytose et une érythroblastose.

Hémohistioblastes	0,5 %
Myéloblastes	0,5 %
Promyélocytes	1 %
Myélocytes neutrophiles	16 %
Métamyélocytes neutrophiles	18 %
Polynucléaires neutrophiles	21 %
	56,5 %
Myélocytes éosinophiles	2 %
Métamyélocytes éosinophiles	1,5 %
Polynucléaires éosinophiles	2 %
	5,5 %
Proérythroblastes	0,5 %
Erythroblastes basophiles	2 %
Erythroblastes polychromatophiles	6 %
Erythroblastes orthochromatophiles	22 %
	30,5 %
Lymphocytes	1 %
Plasmocytes	6 %
	7 %

On porte le diagnostic de tumeur maligne du foie. On met le malade à la caryo-lysine.

Il quitte le Service le 19 janvier 1957. On apprend qu'il meurt le 16 juin 1957 chez lui, dans un tableau de cachexie, sans aucune souffrance.

Examen histopathologique n° AB 361 (Laboratoire d'Anatomo Pathologique de Lyon, Professeur J.-F. Martin). *Ponction-biopsie*. Professeur Agrégé M. Plauchu : sur 9/10 de la coupe : nappes fibrineuses hémorragiques. Sur 1/10 de la coupe : plages de grandes cellules malignes sans aspect pseudo-glandulaires. *Hépatome sans cirrhose*.

OBSERVATION N° 39

Hépatome sur cirrhose éthylique-hypertrophique, chez un alcoolique de 45 ans. Forme clinique de cirrhose avec triple poussée ictérique, hémorragique et œdémateuse.

Observation résumée (Service du Professeur Agrégé M. Plauchu, n° 3.278, Hôpital de l'Hôtel-Dieu, Lyon), tirée de la thèse du Docteur Jakubowicz, 1959, pp. 61-62.

M. B... Marcel, 45 ans, camionneur, entre dans le Service, le 27 juillet 1958, pour une *importante hémorragie nasale* survenue la veille. C'est un *éthylique* à 2 à 3 de vin par jour qui n'a aucun antécédent pathologique.

A l'*examen clinique*, il se présente dans un grand tableau de cirrhose éthylique avec triple poussée œdémateuse, ictérique et hémorragique.

Son foie déborde le rebord costal de quatre travers de doigts.

Les examens de laboratoire :

— Vitesse de sédimentation : 45 %.

- Prothrombine : 55 %.
- Protéines totales : 54 g ‰.
 - Sérine : 19,5 g ‰. Globuline : 34,5 g ‰.
 - Sérine/globuline : 0,56.
- Mac Lagan : ++.
- Hanger : +++.
- Rouge colloïdal : 5.
- Bilirubinémie directe : ++, totale : 13 unités H.V.D.B.
- Cholestérol : 2,5 ‰.
- Albumine urinaire : 0,20 g ‰. Cytologie normale.
- Hémogramme :
 - Globules rouges : 3.200.000.
 - Hémoglobine : 66 %.
 - Valeur globulaire : 1.
 - Globules blancs : 6.400.
 - Polynucléaires neutrophiles 79 %
 - Lymphomonocytes 21 %

Deux jours après son hospitalisation, il fait *une crise de delirium tremens* qui réagit bien au traitement par le Serpasil, la Vitaminothérapie et l'alcool intraveineux.

Il quitte le Service, le 20 août 1958, très amélioré, avec un traitement au Cortancyl (6 comprimés par jour). Il est suivi par la consultation du Service et on apprend qu'il a repris son travail.

Nouvelle hospitalisation le 10 octobre 1958. Depuis quelques jours, vomissements post-prandiaux. Depuis son dernier séjour, *il a maigri de douze kilos*.

On note un *ictère généralisé, un gros foie, une ascite et un œdème des membres inférieurs*.

On fait de nouveaux examens de laboratoire.

- Vitesse de sédimentation : 25 %.
- Prothrombine : 37 %.
- Protéines totales : 71 g ‰.
 - Sérine : 27 g ‰. Globuline : 44 g ‰.
 - Sérine/globuline : 0,61.
- Phosphore minéral : 20 mg ‰.
- Phosphatases alcalines : 8,2 unités Roberts.
- Bilirubinémie directe : + + +, totale : 3,2 unités H.V.D.B.
- L'examen des urines décèle une albumine à 0,20 g ‰, des pigments biliaires + + +, des sels biliaires +.

Le malade meurt dans un tableau de *coma hépatique* le 21 octobre 1958.

Vérification : Foie de 2 kg 300, typique de cirrhose, mais présence d'un nodule suspect sur la face antérieure du foie.

Examen histopathologique n° AC 7.979 (Laboratoire d'Anatomie Pathologique de Lyon, Professeur A. Guichard). Professeur Agrégé M. Plauchu : Le nodule prélevé sur le bord périphérique d'une *cirrhose éthylique hypertrophique typique* est bien bordé par de la fibrose et constitué par un adénome bénin typique. A l'intérieur de ce nodule, en certaines zones, dégénérescence indiscutable et authentique à *forme d'hépatome*.

OBSERVATION N° 40

Hépatome sans cirrhose chez un éthylique tuberculeux. Forme clinique de cirrhose maligne.

Observation résumée (Service du Professeur Agrégé Despierres, Hôpital Jules-Courmont). Observation tirée de la thèse du Docteur Jakubowicz, 1959, pp. 62-64.

M. F... Albert, 52 ans, manœuvre, entre dans le Service, le 5 mars 1954, pour une infection pulmonaire traînante qui a débuté brutalement, le 27 janvier 1954, par une hémoptysie de faible importance. Depuis quelques semaines, le malade est anorexique, asthénique et a *maigri de plusieurs kilos*. Il se plaint par ailleurs de vagues douleurs épigastriques.

L'examen clinique montre un foie débordant le rebord costal d'un travers de main, sensible à la palpation, et une submatité de la base pulmonaire droite.

La radiographie pulmonaire met en évidence une infiltration très dense de type *pneumonique* de tout le sommet droit, que les tomographies montrent *excavée*.

La vitesse de sédimentation est à 60 %. Le malade est sub-fébrile.

Le diagnostic hésite entre tuberculose et infection à germes banaux chez un alcoolique à gros foie.

Le malade est mis à la terramycine, puis à la streptomycine.

Un mois après son entrée dans le Service, les douleurs épigastriques se font très violentes et coïncident avec une douleur dans l'épaule droite. Par ailleurs, poussée hémorroïdaire avec *moelénas importants*.

L'examen clinique est inchangé.

Les examens de laboratoire montrent :

— Protéines totales :	70,5 g %.
Sérine :	37 g %.
Globuline :	33,5 g %.
Sérine/globuline :	1,1.
— Gros :	+++.
— Kunkel :	5.
— Mac Lagan :	11.
— Hanger :	+++.
— Cholestérol :	1,45 g %.
— L'héogramme :	
Globules rouges :	2.620.000.
Hémoglobine :	39 %.
Valeur globulaire :	0,74.
Globules blancs :	9.800.
Polynucléaires neutrophiles	54 %
Polynucléaires éosinophiles	2 %
	56 %
Monocytes	7 %
Grands lymphocytes	25 %
Lymphocytes	12 %
	44 %

L'état général du malade s'aggrave très rapidement. Apparition d'*ascite*, d'*hémâtémèses*, d'un ictère, et on fait le diagnostic de *cirrhose maligne*. Décès le 16 mai 1954.

Autopsie :

- 1° Epaissement pleural du sommet du poumon droit, qui est complètement rétracté.
- 2° Le foie est énorme, dur, d'aspect cirrhotique. Toute la portion supérieure des deux lobes est de couleur bistre, jaunâtre, contrastant singulièrement avec la portion inférieure qui est de couleur normale. La partie supérieure est très dure et renferme de très nombreux abcès biliaires, de volumes variés.

Examen histopathologique n° Y 3.424 (Laboratoire d'Anatomie Pathologique de Lyon, Professeur J.-F. Martin). Professeur Agrégé M. Plauchu :

- 1° *Poumon* : aspect de pneumonie hyperplasique chronique.
- 2° *Foie* : on trouve des zones de nécrose étendues et parfois infectées qui, à un examen rapide, pourrait faire discuter l'abcès du foie, mais on est rapidement frappé par l'anarchie et l'irrégularité du parenchyme hépatique situé alentour, et il s'agit *en réalité d'un hépatome* avec dislocation atypique des travées et zones de nécrose localisées. *Pas de tuberculose, pas de cirrhose.*

OBSERVATION N° 41

Diabète sucré depuis 1947. Cirrhose pigmentaire. Bacilliose pulmonaire. Hépatome sur cirrhose pigmentaire.

Observation (Service du Professeur Agrégé M. Plauchu, Hôpital de l'Hôtel-Dieu, Lyon), déjà publiée dans « Journal de Médecine » de Lyon, 20 octobre 1962, p. 1505.

M. E. M..., 68 ans, éthylique, est hospitalisé dans le Service du Professeur Agrégé M. Plauchu, le 26 juillet 1954, pour bilan. Il présente depuis juin 1954 un diabète sucré bien équilibré par 40 IPZ et 10 I.O. Il n'a jamais eu de coma. Gros foie, indolore, pigmentation importante des parties découvertes (muqueuses normales). Impuissance depuis quatre ans, pas d'ascite ni de splénomégalie. Les examens de laboratoire ont précisé : prothrombine à 80 % ; tests hépatiques, floculation légèrement perturbée : Gros = 0, Hanger = +, rouge colloïdal = 4 ; H.V.D.B., direct = 0, BSP 15 minutes = 35 %, 45 minutes = 5 %. Fer sérique 160 gammas/100 ml et coefficient de saturation à 100 %.

Le malade quitte le service, son diabète reste bien équilibré. Il est suivi par la consultation du service. En 1956, il présente une tuberculose infiltrative excavée du lobe supérieur du poumon gauche, BK = +, dans les crachats. Entre dans un Service de phthisiologie. Revu en septembre 1957 : la lésion pulmonaire est pratiquement guérie.

Par la suite, diabète plus ou moins équilibré (écarts de régime incriminés). En 1960, complications infectieuses aux deux pieds. Nouveau séjour (c'est le neuvième) en septembre 1962 — soit quinze ans et trois mois après le début du diabète. Apparition d'un syndrome diarrhéique avec selles liquides et très fréquentes. Pas de douleur spontanée de l'hypocondre droit. Le foie est très volumineux, il présente de plus une voussure épigastrique dure. Il n'y a pas d'ictère, mais une ascite. La ponction ramène un liquide non hémorragique. Pas d'épanchement pleural.

Globules rouges à 3.400.000, globules blancs à 7.000 dont 75 % de polynucléaires ; prothrombine 68 %, Hanger + + +, Mac Lagan 4,37, rouge colloïdal + + + +.

Laparoscopie : Enorme foie polylobé, boursouflures cloutées blanchâtres multiples, nodules hépatiques correspondant à des boursouflures perçues à la palpation.

Scintillographie : Hépatomégalie importante aux dépens de deux lobes et zone lacunaire à droite et en dessous de l'appendice xyphoïde qui se prolonge vers le haut, dessinant une échancrure sur le bord hépatique. En quelques jours, la température monte à 40°2. Décès dans un tableau de coma hépatique.

Autopsie : Foie de 4,280 kg avec un gros nodule du lobe droit.

Anatomie pathologique n° AD 36.13 (Professeur Agrégé M. Plauchu, Lyon) : Cirrhose sans sclérose annulaire inflammatoire et néo-canalicules. Pigmentation ocre très nette, qui s'affirme sans avoir besoin de faire pratiquer la réaction de Perls. Nombreux îlots de cellules hépatiques, souvent volumineux, où les cellules sont irrégulières, avec mitose. La disposition est trabéculaire ; il s'agit d'un hépatome greffé sur une cirrhose pigmentée. A noter que le pigment ne se trouve pas dans la tumeur.

OBSERVATION N° 42

Adéno-cancer du type hépatome, chez une femme de 51 ans. Tableau clinique d'une phlébite du membre inférieur gauche.

Observation inédite, résumée (Service du Professeur Agrégé M. Plauchu, n° 3314, à l'Hôtel-Dieu, Lyon).

Mme P. P..., 51 ans, sans profession, est adressée dans le Service le 5 juin 1957, pour une phlébite du membre inférieur gauche, apparue à la suite d'un épisode infectieux. Dans ses antécédents, on retient une hystérectomie pour myome et ovaire droit kystique, il y a trois ans.

La maladie qui motive l'hospitalisation a débuté d'une manière insidieuse, quelques jours auparavant, par une fatigue intense, des bourdonnements d'oreilles et, quinze jours plus tard, l'apparition d'un état fébrile, température de 38° avec asthénie, pas d'anorexie, pas de constipation ni de vomissements, mais tableau typique de thrombose veineuse de la jambe gauche. Les antibiotiques se montrent inactifs devant cette fièvre. Les séro-diagnostic aux T.A.B. et à la fièvre de Malte sont négatifs.

On note à l'examen clinique un bon état général, la température est à 38°, le cœur est normal, la tension est à 17/10, rien à signaler dans les poumons et l'abdomen, mais signes de phlébite.

Urines : albumine = 0, sucre = 0. Les clichés gastriques ne montrent rien, pas de hernie diaphragmatique en particulier. L'examen gynécologique est négatif. La numération globulaire donne :

Globules rouges	3.450.000
Hémoglobine	73 %
Valeur globulaire	97 %
Globules blancs	4.800
Poly-neutrophiles	70 %
Poly-éosinophiles	1 %
Lymphocytes	15 %
Moyens monocytaires	7 %
Monocytes	7 %

La malade est mise aux anticoagulants.

Le 27 juin 1957, la malade sort, et sa surveillance est confiée à la consultation du Service. Pendant six mois, la malade va bien.

Le 23 juin 1958, la malade est revenue en consultation : elle se sent mieux, a grossi et pèse 73,300 kg ; mais deux faits retiennent l'attention : une hypertension artérielle à 22/13,5, et un gros foie dur, irrégulier à deux ou trois travers de doigt, avec dans la région sous-costale droite externe des tuméfactions bosselées, dures comme hépatiques, et une circulation collatérale ombilicale. Pas de grosse rate. Par ailleurs, de légers œdèmes persistent aux membres inférieurs, prédominant à gauche ; pas d'albumine et pas d'antécédent éthylique.

On discute le diagnostic d'hypertension portale avec foie scléreux et cirrhose hypertrophique anasctique sans splénomégalie, sans facteur cholostatique connu, ou adéno-cancer. La malade est hospitalisée à nouveau dans le Service pour bilan. On la me timmédiatement en cure de cariolysse et cortancyl.

La ponction-biopsie pratiquée, l'anatomo-pathologie répond (AC 873) : « Le fragment envoyé est constitué par des boyaux, ou plutôt par des plages de cellules et un stroma très réduit. Il s'agit d'un épithélioma aytpique ou d'un réticulo-sarcome. De toute façon, grande malignité ».

Le 15 février, la malade sort, améliorée subjectivement, elle continue son traitement et est suivie par la consultation du Service. L'état de la malade reste stationnaire pendant cinq mois.

Le 9 septembre, la malade est réhospitalisée dans le Service : elle présente une anorexie presque totale, une asthénie, des vomissements au moindre effort et de l'insomnie. A l'examen, la malade est pâle, le débord hépatique est de quatre travers de doigt, il y a une ascite, une circulation collatérale ; aux poumons, matité et obscurité respiratoire à la base droite.

Examens biologiques :

Tests hépatiques :

Hanger	+
Mac Lagan	0
Rouge colloïdal	0

Sang :

Glycémie	0,85 %
Protéines totales	65 ‰
Globuline	27 ‰
Sérine	38 ‰
Sérine/globuline	1,4 %
Prothrombine	44 %
Phosphatases alcalines	21 unités
Urée	2,25 %

Le 10 septembre, la malade meurt.

L'autopsie montre un énorme foie pesant 5 kg, bosselé, truffé de noyaux blanchâtres volumineux (noyau de cerise) dont certains sont à centres nécrosés. Le parenchyme hépatique paraît sain entre les noyaux, sans sclérose, ascide hémorragique.

— Macroscopie : néoplasme nodulaire multicentrique.

— Histologie (Laboratoire d'Anatomo-pathologie, Professeur Agrégé M. Plauchu, AC 6825) :

« Les fragments de la tumeur primitive comme les fragments des métastases hépatiques sont semblables : il s'agit d'un épithélioma atypique à topographie tourmentée, à cellules monstrueuses sans topographie pseudo-glandulaire : épithélioma trabéculaire sur foie sain ».

OBSERVATION N° 43

Cancer primitif du foie du type hépatome trabéculaire sur foie de cirrhose annulaire. Tableau clinique d'œdème des membres inférieurs. Evolution rapide.

Observation inédite, résumée (Service du Professeur Agrégé M. Plauchu, n° 3760, Hôtel-Dieu, Lyon).

Mme G..., 60 ans, travaillant comme piqueuse en chaussures, est envoyée dans le Service le 17 avril 1958 pour obésité. Dans ses antécédents on retient : un cancer du foie chez sa mère, une diphtérie à 28 ans, un rachitisme à 5 ans, règles à 13 ans ; a été soignée pendant longtemps avec des extraits d'ovaires pour des troubles menstruels. Elle n'a pas eu d'enfants.

L'examen montre une obésité évidente (elle pèse 78 kg et mesure 1,55 m) ; le cœur est normal, la T.A. est à 23/12, le pouls à 76/minute. Abdomen : foie et rate ne sont pas perçus. L'examen nerveux est normal. Urines : pas d'albumine, ni de sucre.

On porte le diagnostic d'obésité avec hypertension artérielle et la malade est mise au régime et aux diurétiques. Le 6 mai 1958, la malade a perdu 7 kilos pendant

son séjour. Elle sort. Pendant trois ans, elle va bien, suivie par la consultation du Service.

Le 20 janvier 1962, la malade revient dans le Service, adressée pour une insuffisance cardiaque chez une obèse hypertendue. A noter, depuis son départ du Service le 6 mai 1958, que la malade allait bien et avait repris son travail. La maladie qui motive l'hospitalisation débute en octobre 1961, par l'apparition progressive et rapide de dyspnée, d'abord d'effort, et en décembre elle devient permanente et la position demi-assise ne la soulage plus. Parallèlement, apparition d'œdèmes des membres inférieurs et une cyanose. A l'examen, on note une dyspnée importante, de gros œdèmes mous avec godet aux membres inférieurs, la température est à 38°5, une tachycardie régulière, la tension est à 18/11, le pouls à 100/minute, l'abdomen est volumineux, le foie déborde les côtes de deux travers de doigt, irrégulier et surtout, sur son lobe gauche, pas de reflux hépato-jugulaire ; les poumons sont normaux. Devant ce tableau, on est en présence d'une insuffisance cardiaque subaiguë ayant évolué en trois mois, et pour laquelle il semble difficile de ne retenir que l'hypertension artérielle dans son étiologie. La malade est mise à la digitaline et aux diurétiques. On demande des radios pulmonaires et un E.C.G.

Le 22 janvier 1962, malgré trois jours de traitement digitaline et diurétique, la malade garde une dyspnée très importante avec cyanose, une tachycardie à 120, sans modification de la tension artérielle (20/14), d'importants œdèmes des membres inférieurs, peu d'ascite, pas d'épanchement pleural.

L'E.C.G. montre une tachycardie régulière avec nette prédominance gauche avec bloc partiel sans signe évident de nécrose. Le foie est gros, atteint quatre travers de doigt et déborde franchement la ligne médiane, dur et irrégulier mais douloureux, pas de reflux hépato-jugulaire. La radiographie pulmonaire montre, outre un hile élargi, des images macro-nodulaires de la taille d'un noyau de cerise, disséminées dans les deux champs pulmonaires et prédominant aux sommets dans les régions sous-claviculaires. On évoque, devant ce tableau, l'origine néoplasique de ces images pulmonaires et de cette hépatomégalie. On ajoute au traitement : saignées, oxygène, toni-cardiaques et diurétiques.

Malgré ce traitement, le 23 janvier, la malade meurt.

Autopsie : énorme foie néoplasique, nodules néoplasiques pulmonaires. Kyste de l'ovaire gauche. Cœur : hypertrophie ventriculaire gauche assez modérée.

Histologie (AG 651 — Laboratoire d'anatomo-pathologie, Professeur Agrégé M. Plauchu, Lyon) :

— Hépatome trabéculaire typique avec monstruosité cellulaires, stroma-réaction discrète survenant sur un foie de cirrhose annulaire ; espaces-portes normaux avec sclérose contenant des néo-canalicules biliaires : pas de différenciation pseudo-glandulaire.

OBSERVATION N° 44

Néoplasme primitif du foie avec pleurésie séro-fibrineuse. Examen histologique : cholangiome sur foie sain.

Observation inédite, résumée (Service du Professeur Agrégé M. Plauchu, n° 3814, Hôpital de l'Hôtel-Dieu, Lyon).

M. P. L..., 65 ans, retraité de la S.N.C.F., est envoyé dans le Service, le 27 juillet 1959, pour une pleurésie de la base droite d'apparition récente. Dans les antécédents, on retient un éthylisme à 3,5 litres par jour, pas d'antécédents pathologiques notables.

La maladie qui nécessite l'hospitalisation débute, au mois de mai 1959, par l'apparition d'une asthénie, un amaigrissement, une anorexie importante, une consti-

pation et une dyspepsie ; pas d'hémorragie (ni hématémèse, ni méléna). Enfin, depuis 15 jours, se sont installés une température entre 39-39°5, et un ballonnement abdominal dans un tableau de douleurs abdomino-lombaires et thoraciques diffuses.

A l'examen on note : un subictère avec bouche sèche, langue saburrale et décapillée, la température à 39° ; au niveau de l'abdomen : une ascite, une circulation collatérale, le foie est gros à deux travers de doigt, la rate n'est pas perçue ; aux poumons : matité et silence respiratoire à la base gauche ; la ponction pleurale ramène un liquide citrin ; le malade présente en plus de légers œdèmes des membres inférieurs et d'importants troubles de la mémoire, il est confus. Devant ce tableau, surtout la discrétion de l'ascite et des œdèmes, et la consistance molle du foie, on porte des réserves pour un néoplasme du foie. On demande un bilan biologique.

Le 28 août 1959 :

Sang :

Sérologie :

BW	0
Kahn	0
VDRL	0
Prothrombine	100 %
Urée	0,70
Bilirubine directe	++
indirecte	9 unités H.V.D.B.
Globules rouges	4.110.000
hémoglobine	77 %
V.G.	0,98
Globules blancs	11.000
poly-neutrophiles	86 %
lymphocytes	3 %
monocytes	11 %

Tests hépatiques :

Hanger	+
Mac Lagan	0
Rouge colloïdal	2

Examen des crachats :

B.K.	0
-----------	---

Liquide pleural	Séro-fibrineux
Réaction de Rivalta	Négative

Formule du culot :

polynucléaires	22 %
lymphocytes	32 %
cellules	6 %

Malgré le traitement, la température reste haute, le malade tombe dans un coma de plus en plus profond et, le 31 août 1959, le malade meurt.

Nécropsie : 1° Foie de 3,200 g. Il s'agit d'un gros cancer primitif du foie avec petite ascite hémorragique, foyer cancéreux primitif au niveau du lobe droit, de la grosseur d'un poing, avec métastases nodulaires hépatiques (le reste du parenchyme hépatique est normal), quelques ganglions au niveau du pédicule hépatique. Rate de 50 g, non atteinte. Pas de signe de thrombose de la veine porte. Pas de granulations péritonéales, petit épanchement pleural gauche, citrin avec métastases nodulaires sur les deux poumons.

Histologie (Laboratoire d'anatomie pathologique du Professeur Agrégé M. Plauchu, n° AD 7015, Lyon) :

Le fragment de la rate envoyé est normal, un peu fibreux. Poumons :

métastases. Les deux fragments du foie envoyés sont le siège d'un cholangiome très typique avec ses aspects pseudo-glandulaires continus, même dans les espaces portes. Stroma non infecté sans trace de cirrhose associée.

« Cholangiome sur foie sain ».

OBSERVATION N° 45

Epithélioma primitif du foie, du type hépatome trabéculaire greffé sur cirrhose, diagnostiqué par ponction-biopsie du foie. Tableau clinique d'une atteinte de l'état général avec amaigrissement.

Observation inédite, résumée (Service du Professeur Agrégé M. Plauchu, n° 4595, Hôtel-Dieu, Lyon).

M. E. D..., 48 ans, gardien de la paix, est envoyé dans le Service le 3 mars 1961, pour état de santé déficient.

Dans les antécédents du malade, on retient : son père mort d'une angine de poitrine ; sa mère bronchitique ; il a un frère et une sœur en bonne santé ; marié, il a deux enfants en bonne santé ; il a eu en 1960 une congestion pulmonaire ; en 1961, une bronchite banale ; un éthylysme modéré.

L'hospitalisation est motivée par une asthénie qui date de 17 mois, un amaigrissement de 8 kg en trois mois, des troubles digestifs consistant en une anorexie, des douleurs de l'hypocondre droit, et de l'insomnie.

L'examen clinique met en évidence un gros foie, débordant le grill costal de trois travers de doigt, avec un point douloureux épigastrique ; pas de rate ; léger œdème des membres inférieurs ; des râles sous-crépitaux à la base pulmonaire droite ; des signes d'imprégnation alcoolique (tremblements des mains) ; les réflexes rotuliens sont faibles mais les achilléens sont abolis.

Le bilan biologique donne :

Protéines totales	52 g %
Sérines	30
Globulines	22
Sérine/globuline	1,36

Tests hépatiques :

Mac Lagan	0,50 unités
Hanger	0
Rouge colloïdal	0
Glycémie	0,67 g %
Phosphatases alcalines	3,7 U.B.
Prothrombine	100 %

Formule sanguine :

Globules rouges	3.650.000
Hémoglobine	80 %
V.G.	1,00
Globules blancs	10.000
Poly-neutrophiles	75
Poly-éosinophiles	0
Basophiles	0
Lymphocytes	14
Moyens monocytes	7
Monocytes	4
Plaquettes sanguines	220.000

Devant ce tableau clinique et biologique, l'hypothèse diagnostique se discute entre une stéatose hépatique et un néoplasme hépatique primitif. Les signes pulmonaires font penser à un épanchement pleural droit d'origine hépatique et surtout l'hyperphosphatasémie. En attendant, le malade est mis à un traitement vitaminique (B1, B6, P.P.), à l'endoxan et au gardénal le soir.

Le 8 mars 1961, on pratique une laparoscopie : foie modérément hypertrophié, de relief régulier et normal. Seule la coloration du parenchyme est un peu pâle, dominant un aspect de foie de stéatose. Vésicule normale. Péritoine normal. Il existe un peu plus de sérosité péritonéale que normalement. On en retire quelques gouttes, et on pratique une ponction-biopsie pour histologie.

Le 22 mars, on laisse le malade sortir. Sa surveillance est confiée à la consultation du Service. Il est revu le 14 avril 1961 : le tableau clinique reste inchangé, mais les œdèmes ont un peu augmenté. Depuis cette date, le malade n'est plus revu.

Examen histologique (Laboratoire d'anatomie pathologique, Professeur Agrégé M. Plauchu, n° AF 2170, Lyon) :

Epithélioma glandulaire typique, du type hépatome trabéculaire avec délimitation pseudo-glandulaire prédominant sur un foie stéatosique fibreux.

Donc « hépatome trabéculaire greffé sur une cirrhose ».

OBSERVATION N° 46

Epithélioma primitif du foie du type hépatome, diagnostiqué par ponction-biopsie du foie.

Observation inédite, résumée (Service du Professeur Agrégé M. Plauchu, n° 5577, Hôpital de l'Hôtel-Dieu, Lyon).

M. M. M..., 64 ans, plombier, est adressé dans le Service, le 13 juin 1963, pour œdèmes des membres inférieurs, gros foie et un état général très touché. Dans les antécédents du malade, on retient : en 1954, un accident de route avec fracture des deux os de l'avant-bras et de la jambe gauche, ayant nécessité une patellectomie sous-périostée, sans traumatisme crânio-encéphalique ; un éthylysme à deux ou trois litres par jour.

La maladie qui nécessite l'hospitalisation débute depuis un mois par une perte de l'appétit, une asthénie, de la piteuite matinale, de la torpeur, de l'instabilité psychique, de la diarrhée. Parallèlement, apparition d'une dyspnée, œdème des membres inférieurs. Un traitement diurétique avait amélioré considérablement la dyspnée. Mais, depuis dix jours, sont apparus : un ictère d'abord conjonctival, qui s'est étendu par la suite sur tous les téguments ; une élévation thermique à 38°, et enfin des douleurs de l'hypocondre droit.

A l'examen, on note, en plus des signes précités, un énorme foie atteignant la crête iliaque supérieure ; les radiographies pulmonaires montrent le diaphragme surélevé et déforme. De plus, le malade présente quelques signes de fragilité capillaire (ecchymoses aux points de piqûres et un signe du lacet). Le bilan biologique donne, le 15 juin 1963 :

Tests hépatiques :

Hanger	0
Mac Lagan	1
Floculation	0
Rouge colloïdal	0

Sang :

Protéines totales	61 %
-------------------------	------

Sérines	36 ‰
Globulines	25 ‰
Sérines/globulines	1,44
Prothrombine	69 ‰
Bilirubine directe	8,6 unités
Urée	0,56 ‰
Numération formule :	
Globules rouges	4.400.000
Hémoglobine	14,2 ‰
V.G.	1,03
Globules blancs	15.000
Poly-neutrophiles	86 ‰
Eosinophiles	1 ‰
Basophiles	0 ‰
Lymphocytes	8 ‰
Moyens mononucléaires	5 ‰

Devant ces tableaux cliniques et biologiques, malgré les antécédents éthyliques du malade, on soupçonne un néoplasme du foie. On demande une laparoscopie, une scintillographie, et on met le malade à l'*Endoxan*.

Laparoscopie, le 18 juin 1963 (Docteur Dalmais) : Tumeur hépatique végétante avec de nombreuses adhérences péritonéales et des taches de bougie. Le tout saigne au moindre contact. Le laparoscope ramène des débris hépatiques (?) ou autres. Ils sont envoyés à l'examen histologique.

Scintillographie, le 25 juin 1963 : grosse lacune marginale du bord supérieur du foie. En conclusion, vaste néoplasme du foie.

Examen anatomo-pathologique (Laboratoire d'anatomie pathologique, Professeur Agrégé M. Plauchu, n° IH 4430, Lyon). Débris hépatiques ramenés à la laparoscopie d'un malade atteint de tumeur végétante hépato-péritonéale : hépatome « ultra-malin » sans stroma-réaction avec vastes dépôts fibrineux. En conclusion, il s'agit d'un hépatome malin primitif du foie.

QUATRE OBSERVATIONS DES SERVICES DES PROFESSEURS

A. VACHON (2) — LEVRAT et BRETTE (1) — MICHAUD (1)

OBSERVATION N° 47

Epithélioma primitif du foie, de type histologique hépatome, greffé sur une cirrhose pigmentaire. Tableau clinique d'un syndrome abdominal aigu.

Observation du Service du Professeur Vachon, déjà publiée in « Journal de Médecine de Lyon », 20 octobre 1963, p. 1502.

M. D..., 75 ans, hospitalisé le 1^{er} janvier 1959, pour un syndrome abdominal aigu. Arrivé dans un état alarmant, interrogatoire impossible.

Il existe de l'ascite, une hépatomégalie ferme et nodulaire avec un syndrome d'encombrement bronchique et un état cachectique. Décès en cinq heures. A noter une ponction d'ascite pratiquée avant la mort et qui a montré un liquide clair.

Autopsie :

Liquide d'ascite clair.

Foie de 1.400 g, de coloration brunâtre. En outre, cancer multinodulaire greffé sur cirrhose annulaire.

Histologie (A.D. 243, Docteur Plauchu) : Confirme l'épithélioma primitif à type histologique d'hépatome greffé sur cirrhose pigmentaire, avec sclérose peu inflammatoire, riche en néocanalicules. Les hépatocytes et la sclérose sont surchargés de dépôts ferreux, ce qui est confirmé par la réaction de Perls.

OBSERVATION N° 48

Néoplasme primitif du foie du type histologique hépatome, greffé sur une cirrhose pigmentée, chez un homme de 65 ans. Tableau clinique d'une poussée d'ascite survenue rapidement, après un épisode de gastralgie, chez un homme déjà porteur d'un gros foie.

Observation déjà publiée, résumée in « Journal de Médecine de Lyon », n° 1041, du 20 octobre 1963, p. 1522 : *A propos d'une nouvelle observation de cancer primitif du foie greffé sur hémochromatose idiopathique familiale* (MM. A. Vachon, M. Plauchu, P. Paliard, Mlle Sterlin et M.-J. Revillard).

M. G..., 65 ans, est hospitalisé dans le Service le 24 mars 1959 pour une cirrhose du foie. Pas d'antécédents spéciaux, mais le malade prétend que plusieurs membres de sa famille présentent une hépatomégalie isolée, sans que l'on ait pu vérifier cette allégation.

Personnellement il s'agit d'un éthylique et l'hépatomégalie du malade a été décelée depuis plusieurs années. L'hospitalisation a été provoquée par l'apparition d'une poussée ascitique survenue rapidement après un épisode de gastralgie.

L'examen clinique et biologique ne fait que confirmer le diagnostic de cirrhose décompensée. Il existe de l'œdème des membres inférieurs et une ascite libre. L'hépatomégalie douloureuse dépasse les fausses côtes d'un travers de main. Par contre, il n'existe ni ictère ni hémorragie, et la pigmentation cutanée n'est même pas remarquée.

Les tests hépatiques donnent une prothrombine à 65 %, un Mac Lagan à 1,2, Hanger +, rouge colloïdal + + + +. Rapport sérine/globuline : 0,53. Enfin, un certain degré d'anémie.

Aucun élément particulier n'orientait vers une cirrhose pigmentaire. Notamment, il n'y a jamais eu de troubles de la gluco-régulation et l'épreuve d'hyperglycémie provoquée était normale. Le fer sérique était cependant augmenté à 190 gammas, avec un coefficient de saturation à 84 % ; I.B.C. à 225.

L'évolution fut très rapide et le malade présentait un état de choc avec douleurs abdominales ; il mourut en douze heures, dans un tableau de collapsus avec anémie aiguë, malgré les perfusions de sang.

L'autopsie montra l'existence d'un hémopéritoine avec caillot intrapéritonéal ; le foie présentait l'aspect typique de la cirrhose annulaire, mais avec une coloration sombre. Nombreux nodules jaunâtres, souvent nécrosés, de la taille d'une noix à celle d'un pamplemousse. Mais un de ces nodules superficiels s'est probablement rompu, causant l'hémopéritoine.

Examen histologique :

Coupe A.D. 3613 (Professeur Agrégé M. Plauchu) : Cirrhose sans stéatose, avec sclérose annulaire inflammatoire et néo-canalicules. Pigmentation ocre très nette, qui s'affirme sans avoir besoin de faire pratiquer la réaction de Perls. Nombreux îlots

de cellules hépatiques, souvent volumineux, où les cellules sont irrégulières, avec mitose. La disposition est trabéculaire ; il s'agit d'un hépatome greffé sur une cirrhose pigmentée. A noter que le pigment ne se trouve pas dans la tumeur.

OBSERVATION N° 49

Observation abrégée, de MM. Levrat, R. Brette et M. Saint-Cyr, dans « Archives des médecines de l'appareil digestif et de la nutrition », avril 1959, tome 48, n° 4, pp. 421-425.

Observation tirée de la thèse de R.-Y. Philipat, 1961, Lyon, pp. 44-46.

Malade de 61 ans, hospitalisé le 8 avril 1955 pour cirrhose ascitique dont les premiers signes de décompensation remontent à huit jours, survenue au cours d'une pneumopathie aiguë.

Le faciès est éthylique avec des varicosités des pommettes ; tremblements fins des extrémités. Volumineux épanchement ascitique qui gêne la palpation du foie et de la rate. Œdèmes importants des membres inférieurs.

Les données du laboratoire révèlent une perturbation grave de la fonction hépatique :

Vitesse de sédimentation	60 %
Prothrombine	44 %
Mac Lagan	6 unités
Hanger	+++
Protéines totales	57 g ‰
Sérines	26,3 ‰
Globulines	36,7 ‰
Rapport S/G	0,55
Cholestérol	1,35 g ‰

Il reçoit le traitement habituel des cirrhoses éthyliques et son état s'améliore vite. Œdèmes des membres inférieurs et ascite disparaissent à la sixième semaine. Il quitte alors le Service, résolu à ne plus poursuivre son intoxication. Reprise du travail.

En mars 1957, se développe une petite tuméfaction arrondie sur la paroi thoracique, au niveau de l'extrémité de la onzième côte. Elle est indolore à la palpation, mais il se produit une vague gêne à l'inspiration profonde.

Le 3 avril 1957, l'exploration chirurgicale conduit sur une tumeur hémorragique inextirpable, remplie de débris sphacélique, et l'examen histologique suggère le diagnostic d'hépatome : il s'agit d'un épithélioma adénoïde trabéculaire, d'une formation hépatiforme maligne.

En septembre 1957, l'état général est conservé, le laboratoire confirme la guérison.

Vitesse de sédimentation	10 %
Prothrombine	76 %
Mac Lagan	3,5 unités
Hanger	+
Protéines totales	78 ‰
Sérines	45
Globulines	33
Rapport S/G	1,4
Cholestérol	1,60 g ‰

Le 21 septembre 1957, laparoscopie : « Il existe une très légère exsudation péritonéale ; le lobe gauche du foie présente l'aspect typique d'une cirrhose de Laënnec avec de gros nodules saillants sur un parenchyme atrophique. La consistance est très dure, la coloration rousse. Le lobe droit présente le même aspect de cirrhose dans sa

partie interne. Puis brusquement, il change de caractère, car sa partie externe est envahie par la tumeur : tissu bourgeonnant, de coloration violacée et de consistance bien plus molle que le parenchyme hépatique. Cette néoformation semble nettement plus étendue sur la face inférieure du foie ; elle se poursuit au sein de l'épiploon ; elle semble avoir un prolongement pariétal correspondant à la masse extériorisée. En conclusion : foie de cirrhose typique dont le lobe droit est partiellement envahi par une tumeur d'apparence primitive ».

Résultat de l'examen histologique de la ponction-biopsie :

Fragment uniquement constitué par un tissu fibreux. Sclérose non inflammatoire. Aucun signe de malignité. Ce résultat est contradictoire, mais il est possible que la biopsie n'ait pas porté sur une région envahie par processus néoplasique.

Pendant 10 mois, l'état général reste sans changement, alors que le foie augmente peu à peu de volume, son bord inférieur dépassant de quatre travers de doigt le rebord costal. L'hypertrophie atteint surtout le lobe droit. La tumeur costale grossit insensiblement.

En juillet 1958 : baisse brutale de l'état général ; apparition d'une ascite très rapidement abondante dont le liquide de ponction, d'abord citrin, devient hémorragique trois semaines plus tard.

Nouvelles données biologiques :

Vitesse de sédimentation	20 %
Prothrombine	64 %
Mac Lagan	5,5 unités
Hanger	+
Protéines totales	63
Sérines	34
Globulines	29
Rapport S/G	1,17

L'évolution est alors rapide. Le malade meurt le 28 août 1958, un an et demi après l'apparition de la métastase.

Autopsie : Foie de 1.700 g, non adhérent ; sur les parties distales des deux lobes, aspect typique de cirrhose de Laënnec. Ailleurs, c'est l'aspect d'un cancer multi-nodulaire : « Le parenchyme est truffé de foyers néoplasiques blanchâtres, bien limités, dont le diamètre atteint un ou deux centimètres ». « La néoformation pariétale atteint au total le volume d'un poing et renferme des débris sphacéliques dans un liquide bilieux. Le prélèvement de sa paroi interne ramène un fragment osseux et l'on peut s'assurer de la destruction quasi totale de la onzième côte ».

L'examen histo-pathologique : Il existe trois sortes de lésions au niveau du foie.

Aspect de cirrhose annulaire typique.

Aspect d'adénome massif « avec des cellules reconnaissables, sans mitose, sans aucune monstruosité, sans nécrose. Les nucléoles volumineux, les grandes dimensions des cellules, le caractère dégénératif multivacuolaire du protoplasme d'un certain nombre d'entre elles, la desquamation monocellulaire des travées sont caractéristiques, mais il est, ici, très difficile d'affirmer la malignité ». Zones de nécrose « entourées de cellules hépatiques de petite taille à noyaux pycnotiques, à protoplasme éosinophile sombre ».

Au niveau de la paroi thoracique envahie par la tumeur, on trouve « des plages nécrotiques et des coulées épithéliomateuses, tandis qu'à la périphérie, l'épithélioma orthoplasique d'aspect hépatotrabéculaire est parfaitement visible ».

OBSERVATION N° 50

Tumeur primitive du foie à type histologique d'hépatome à forme anatomique : tumeur en masse unique et localisée, et ayant bénéficié d'une hépatectomie réglée.

Observation résumée, déjà publiée in « Ann. Chir. », 1960, vol. 14, n° 5-6, pp. 297-302. *Hépatectomie droite réglée pour hépatome. Hépato-jejunostomie pour récurrence néoplasique* (MM. H. Viard et P. Michaud).

Service du Professeur Michaud.

Mme Vi..., 43 ans, a vu son affection débiter au printemps 1957, par une crise douloureuse de l'hypocondre droit ayant duré 48 heures. A la fin du mois d'août, deuxième alerte : crise douloureuse identique avec température à 39° et défense sous-scrotale droite. Une cholecystographie par voie orale montrant une vésicule exclue, le Docteur Charnay intervient pour une cholecystectomie le 10 octobre 1957, et découvre alors la tumeur hépatique. Une splénoportographie est pratiquée quelques jours après l'opération et a confirmé l'ombre de la tumeur, sa situation dans le lobe gauche et son caractère unique.

Le 30 octobre, l'état général étant excellent, bien que la malade ait maigri de 10 kilos en un mois, les constantes biologiques et hépatiques étant formelles, le Docteur Viard intervient pour une hépatectomie réglée. L'opération se déroule correctement. La tumeur a le volume d'une orange. Le parenchyme hépatique qui l'entoure est entièrement sain, presque clivable de la tumeur.

L'histologie précise qu'il s'agit d'un hépatome.

Les suites opératoires sont troublées par un épanchement pleural et un œdème des lombes et des membres inférieurs.

Revue deux mois après, état général bon, a repris 6 kilos. Huit mois après l'intervention, elle reprend son travail.

En avril 1959 : apparition d'un ictère par rétention. Une nouvelle intervention montre une compression totale des voies biliaires au niveau du hile hépatique et décèle des métastases dans le lobe gauche. On pratique une jejunostomie pour récurrence. Les suites opératoires sont d'emblée troublées : la malade est somnolente dès le troisième jour, oligurique, et s'éteint progressivement vers le huitième jour dans un tableau d'ictère grave terminal.

DEUXIEME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

ETUDE ETIOLOGIQUE

Nous sommes amenés à préciser d'emblée qu'aucune de nos observations ne provient d'un service de pédiatrie — ce qui exclut de notre statistique les formes de l'enfant — et que nous n'avons conservé que les épithéliomas primitifs, éliminant le sarcome, l'hémangiome caverneux et les localisations hépatiques primitives des néoplasies de système.

1^o SEXE.

Nous avons noté une très nette prédominance masculine : 34 hommes pour 16 femmes — soit une proportion de deux hommes pour une femme, ce qui nous donne une fréquence de 68 % d'hommes contre 32 % de femmes. Cette prédominance, déjà notée par FAUVERT et BENHAMOU, par RICHIR et Coll., est cependant légèrement inférieure à celle signalée dans la plupart des travaux : 80 % d'hommes pour PAYET à Dakar et pour BECKER à Johannesburg, 90 % d'hommes pour TOMSON au Cap, si l'on s'en tient à la seule population noire.

L'explication de cette prédominance masculine paraît difficile. Certains auteurs pensent qu'elle est en rapport avec des facteurs hormonaux ou sous l'influence de la cirrhose dont la « sex-ratio » est la même.

2^o L'ÂGE.

L'étude de la répartition selon l'âge fait ressortir une très nette différence avec les statistiques africaines dont la moyenne d'âge se situe à 35 ans, alors qu'elle concorde avec les autres travaux européens. La

moyenne d'âge se situe pour nous à 60 ans (60 ans et 4 mois pour 34 hommes, et 59 ans pour 16 femmes). Mais la courbe des âges n'est pas superposable chez l'homme et chez la femme, comme le démontre le tableau n° I.

TABLEAU N° I — Répartition de 50 cancers primitifs du foie selon l'âge et le sexe

SEXE	Hommes : 34 observations : 68 % Femmes : 16 observations : 32 %					
AGE	Moyenne hommes : 60 ans et 4 mois Moyenne femmes : 59 ans Total : 60 ans					
	30 à 39	40 à 49	50 à 59	60 à 69	70 à 79	80 et +
Hommes	1	4	8	17	4	0
Femmes	1	2	7	2	2	2
Total	2	6	15	19	6	2

Le maximum de fréquence se situe entre 60 et 70 ans chez l'homme, alors que la courbe est plus étalée chez la femme.

Le plus jeune malade de notre série est un homme de 34 ans (observation n° 8) : il s'agissait d'un musulman d'Afrique du Nord. BECKER n'a aucun cas européen avant 40 ans, alors que, pour les Noirs, l'incidence du cancer est la même avant et après 40 ans. PAYET et Coll. ont rapporté récemment (réf. 36) un cas d'hépatome chez un enfant de 14 ans.

On peut se demander à quoi tiendrait cette susceptibilité africaine à l'épithélioma primitif du foie. Cela ne semble pas être un facteur génétique dominant d'ordre racial, puisque, chez l'Africain émigré aux U.S.A. ou en Europe, cette prédisposition ne paraît pas exister. Les facteurs nutritionnels ne semblent pas non plus intervenir comme on l'a cru autrefois, puis le *krukenberg* se manifeste à 18 mois au moment du sevrage et non à l'âge du cancer. En effet, CLARK en Afrique du Sud et SENEGAL à Dakar (*in* réf. 45) ont montré, d'une part, la labilité de ces lésions lors d'une réalimentation correcte et leur guérison sans séquelles, et, d'autre part, l'évolution régulièrement mortelle de l'affection non traitée. On a invoqué l'influence des levures (*in* réf. 45), en particulier de l'aspergillus flavus qui contamine l'arachide, le maïs, le soja et le riz, et qui élabore l'aflatoxine, substance toxique, cancérigène pour le foie, produisant des lésions hépatiques allant de la nécrose aiguë à l'hépatome malin chez les animaux nourris aux tourteaux pollués. Deux autres facteurs ont été enfin invoqués : d'une part les cirrhoses post-nécrotiques ou méta-ictériques et d'autre part les altérations hépatiques complexes, évoluant dans le cadre d'une mésoenchymatose hépato-splénique et pour lesquelles on trouve souvent plusieurs agressions parasitaires dès la première enfance (paludisme, bilhaziose).

3° LES ANTECEDENTS.

A) ANTECEDENTS HEREDITAIRES ET FAMILIAUX.

L'étude systématique des antécédents héréditaires et familiaux ne permet de mettre en évidence aucun terrain propice à l'éclosion d'un cancer primitif du foie. En effet, si nous relevons :

- un cancer du foie chez la mère d'une de nos malades (observation n° 43),
 - un cas d'hépatomégalie familiale chez un deuxième (observation n° 48),
 - et un cancer dans la fratrie chez un troisième (observation n° 26),
- cette hérédité cancéreuse ne nous paraît pas significativement différente de celle de tout malade de médecine générale.

B) ANTECEDENTS PERSONNELS.

L'étude des antécédents personnels est centrée sur le problème de la cirrhose.

LES ANTECEDENTS PROFESSIONNELS :

Il ne semble pas exister des prédispositions professionnelles, hormis un cas d'*arsenicisme* avec hyperkératose palmo-plantaire chez un vigneron du Beaujolais (observation n° 15). Or LIEBEGOTT, en Allemagne, à l'autopsie de 19 vignerons intoxiqués de façon chronique par l'arséniate, a trouvé, outre deux cancers bronchiques, dix-sept cirrhoses dont cinq avec cancer primitif du foie. MM. GUICHARD et ROCHE, à Lyon, dans leur travail consacré à l'intoxication arsenicale, ont rapporté, en 1957, une observation semblable.

Un autre (observation n° 2) a été teinturier pendant trente-cinq ans, mais si l'action cancérogène des amines aromatiques est admise pour les voies urinaires, leur toxicité hépatique a pu se manifester par des cirrhoses et non par des néoplasies, nous semble-t-il.

LES ANTECEDENTS INFECTIEUX :

Ils sont retrouvés plusieurs fois : deux cas de syphilis ancienne, traitée et la sérologie négativée (observations n° 18 et 24) ; quatre cas de bacillose pulmonaire, aussi ancienne, ce qui ne dépasse guère la proportion d'anciens tuberculeux d'un service de médecine ; un cas de paludisme (observation n° 24), mais pas d'autre cas de parasitose susceptible d'engendrer une altération hépatique ; pas d'antécédents lithiasiques, ni digestifs.

LES ASSOCIATIONS MORBIDES :

1° *Diabète gras* :

Un de nos malades (observation n° 27) était porteur d'un diabète gras sans hémochromatose. Il s'agissait d'un homme de 66 ans, obèse, gros mangeur, éthylique, qui est venu mourir à l'hôpital dans un tableau de coma hépatique. La vérification anatomique a fait découvrir un hépatome sur cirrhose éthylique banale.

Le cancer du foie est considéré comme exceptionnel chez le diabétique. Pourtant ce cas nous amène à penser qu'il n'y a pas d'incompatibilité absolue à l'association de ces deux affections.

2^e Cirrhose :

L'association cancer du foie et cirrhose est retrouvée beaucoup plus souvent.

D'après les seuls arguments cliniques, nous relevons 24 cas de cirrhose :

— Une cirrhose d'étiologie indéterminée chez une femme (observation n° 26) ;

— Une cirrhose méta-ictérique chez un homme (observation n° 13) ;

— Et 22 cirrroses éthyliques chez l'homme (observations n° 2, 3, 5, 7, 12, 14, 15, 16, 20, 25, 27, 31, 37, 39, 40, 41, 44, 45, 46, 48, 49). 18 d'entre elles s'accompagnaient de signes d'insuffisance hépatique. Le diagnostic clinique et biologique de cirrhose est corroboré par l'anatomie pathologique dans 21 cas qui nous précise :

— 15 hépatomes greffés sur cirrhose (observations n° 2, 3, 7, 12, 13, 26, 27, 31, 39, 40, 41, 45, 46, 48, 49) ;

— 5 cholangiomes greffés sur cirrhose (observations n° 5, 16, 20, 29, 44) ;

— 1 hépato-cholangiome sur cirrhose (observation n° 25).

Les trois cas non confirmés par l'anatomo-pathologie sont trois cirrhose éthyliques n'ayant eu qu'une ponction-biopsie, et l'on connaît la difficulté de vérifier sur une même coupe ces deux types de lésions par cette seule ponction.

Au total, on peut donc estimer à 48 % le nombre de cancers primitifs sur cirrhose.

On est surpris par la relative rareté de la cirrhose méta-ictérique dans les antécédents de nos malades (2 %). En effet, l'incidence du cancer primitif du foie sur cirrhose méta-ictérique est de 13.1 % dans la statistique de MAC DONAL et s'élève au moins à 25 % pour les auteurs africains (PAYET et COLL, CAMAIN...).

Ce fait trouve, en réalité, son explication dans notre tableau n° II, qui montre la fréquence relative de différents types de cirrhose dans la région lyonnaise.

TABLEAU N° II — *Fréquence des cirrroses dans la région lyonnaise d'après des documents de 1958*

Dénomination	Cirrhose observée	Pourcentage (%)
Cirrhose éthylique	1.254	92 %
Cirrhose biliaire	15	1,2
Cirrhose méta-ictérique	18	1,3
Cirrhose d'autre cause	35	2,1
Hémochromatose	60	3,4
Total	1.379	100

La cirrhose éthylique est donc de loin la plus fréquente et il n'est pas surprenant de la retrouver chez 41 % de nos cancers du foie, ce qui peut conduire à lui prêter sinon un rôle pathogénique déterminant, au moins un facteur favorisant dans la genèse du cancer primitif du foie. En effet, dans tous ces cas, la cirrhose a toujours précédé cliniquement l'installation du cancer. Ce pourcentage est encore plus élevé dans la statistique de ORCEL, FAUVERT, BENHAMOU, qui retrouvent une cirrhose anatomique dans 76 % des cancers primitifs du foie. Pour PAYET, le pourcentage est en core plus élevé : 20 % de cancers de cirrhose, en s'en tenant à la seule ponction-biopsie ; mais, en réalité, 92 % des cancers greffés sur cirrhose, à l'autopsie (PAYET-CAMAIN, 1958, et CAMAIN, 1961 : 75 % ; HIGGINSON : 80 % — Union Sud-Africaine). A propos de cette différence dans les pourcentages, nous rappelons que les cirrhoses alcooliques ont une évolution plus rapide que la plupart des cirrhoses africaines. Ainsi LEVRAT, dans la thèse de GRANDMOTTET, signale un taux de survie de 25 % à un an et de 7 % à trois ans de cirrhoses éthyliques de son service.

On peut se demander dans quelle mesure les cancers primitifs du foie n'apparaissent pas plus volontiers sur cirrhose guérie *ou tout au moins sur une cirrhose à marche lente*. Nous n'avons pas toujours pu déterminer avec précision le début clinique de la cirrhose et nous ne pouvons pas, d'après cette série d'observations, trancher ce problème. En effet, dans certains cas, le cancer apparaît tôt sur une cirrhose à marche rapide (observation n° 5, cancer quatre mois après le début d'une cirrhose atrophique éthylique ; observation n° 13, cancer un an après l'hépatite ictérigène compliquée de cirrhose). A l'opposé, certains cancers apparaissent sur des cirrhoses à marche lente (observation n° 12, cirrhose hypertrophique affirmée, par ponction-biopsie du foie, trois ans avant le début clinique d'un hépatome trabéculaire — il est intéressant de noter dans ce cas particulier qu'il s'agissait d'un cancer à marche lente avec métastases pulmonaires et rachidiennes ; — dans l'observation n° 48, le gros foie de cirrhose avait été constaté plusieurs années avant l'apparition clinique du cancer ; et enfin, dans l'observation n° 49, la survenue de la néoformation hépatique ne s'est faite que deux années après les premiers signes de décompensation de la cirrhose).

Quoi qu'il en soit, certains observateurs estiment que le cancer primitif du foie devient relativement plus fréquent, depuis que les traitements actuels permettent de faire vivre plus longtemps les cirrhotiques.

Quelques faits méritent d'être notés à propos de cette association :

1° La présence d'une cirrhose ne semble pas induire un type morphologique particulier ni macroscopiquement ni microscopiquement, comme en témoigne le tableau n° III qui montre que la proportion de cholangiomes avec ou sans cirrhose est la même.

TABLEAU N° III .. *Proportion de Cholangiomes*

Dénomination	Avec cirrhose	Avec hémochromatose	Sans cirrhose	Total
Hépatome	15	2	21	38
Cholangiome	5	0	5	10
Hépato-cholangiome	1	1	0	2
Total	21	3	26	50

2° La cirrhose modifie un peu le tableau clinique du cancer primitif en rendant plus fréquents l'ascite, l'œdème des membres inférieurs, l'ictère, les hémorragies digestives et les signes biologiques d'insuffisance hépatique.

FREQUENCE RELATIVE DU CANCER PAR RAPPORT AUX CIRRHOSES :

BENHAMOU et FAUVERT ont cité des pourcentages qui varient entre 2,2 et 6,4 % ; pour CACHIN, la fréquence est de 5,4 %.

Les auteurs anglo-saxons ont recherché la fréquence dans les différents types de cirrheses. Voici les résultats de MAC DONALD.

TABLEAU N° IV — *Fréquence du cancer primitif du foie
dans les différents types de cirrhose (d'après Mac Donald)*

Dénomination	Nombre de cas autopsiés	Nombre de cancers primitifs du foie	Pourcentage %
Cirrhose méta-ictérique .	222	29	13,1
Hémochromatose	155	12	7,7
Cirrhose nutritionnelle .	1.069	26	2,4
Cirrhose indéterminée ..	378	8	2,1
Cirrhose biliaire	340	7	2
Cirrhose cardiaque	202	0	0
Cirrhose syphilitique ...	36	0	0
Total	2.402	82	3,4

BEKER à Johannesburg, au cours d'un travail identique tant chez l'Européen que chez l'Africain, souligne la fréquence du cancer primitif sur cirrhose portale (45 %) et sur cirrhose post-nécrotique (37 %), alors qu'il n'a jamais rencontré de cancer au cours des cirrheses biliaires et n'en a trouvé qu'un seul sur 59 cirrheses éthyliques.

Pour notre part, nous pouvons situer approximativement autour de 1.600 le nombre de cirrheses observées dans les différents Services où ont été recueillies les observations pendant la même période, ce qui nous conduit à admettre un pourcentage de 3,1 % de cancers sur cirrhose.

ASSOCIATION HEMOCHROMATOSE ET CANCER PRIMITIF DU FOIE :

Pour clore ce chapitre d'étiologie, nous allons envisager les rapports entre cancer primitif du foie et hémochromatose.

Signalée pour la première fois par LETULLE en 1897, l'association d'un cancer primitif du foie et d'une hémochromatose idiopathique est un fait exceptionnel tant sont rares en nos pays les cancers primitifs du foie et assez peu fréquentes les hémochromatoses. Classiquement on admet que l'hémochromatose se complique plus souvent de cancer primitif du foie que les cirrhoses. Ce sont surtout les auteurs anglo-saxons qui ont soutenu cette théorie, qui peut être illustrée par les statistiques suivantes :

SHELDON	345 hémochromatoses	20 cancers	5,8 %	1935
BECKER et LIEBER	436 »	32 »	7,3 %	1941
MAC DONALD	155 »	12 »	7,7 %	1956

Enréalité, si on s'en tient aux seules hémochromatoses vraies, ce qui élimine de ce cadre les cirrhoses pigmentées, on retrouve avec CACHIN un pourcentage de cancers sur hémochromatose de 5,4 %, qui rejoint celui des cancers sur cirrhoses.

En effet, sur 60 cas d'hémochromatose à Lyon, nous avons trouvé trois cancers primitifs du foie, soit 5 %, chiffre très légèrement supérieur aux 3,1 % de cancers sur cirrhoses.

A titre de comparaison à notre étude étiologique, voici les conclusions de BONFILS et Coll. (réf. 7) : « La prédominance masculine (67 %) ; la survenue habituelle au-delà de 60 ans (60 %) ; les antécédents cliniques de cirrhose éthylique (25 %) ; intervention possible, mais rare, d'autres facteurs favorisants (hémochromatose, hépatite). Cette statistique concerne 55 observations personnelles dont 30 cas français et 25 cas belges ».

CHAPITRE II

ETUDE CLINIQUE

A. — SIGNES D'APPEL ET CLINIQUES DU DEBUT.

Le mode de révélation du cancer primitif du foie est variable d'un malade à l'autre. Les signes d'appel peuvent apparaître isolés et parfois associés. Nous avons essayé de rassembler les plus fréquents dans notre série et les avons comparés à la statistique de JAKUBOWICZ (26) et celle de BONFILS et Coll. (7), dans le tableau n° V.

TABLEAU N° V — *Signes révélateurs et cliniques du début*
Résultats comparés à ceux de Jakubowicz et à ceux de Bonfils et Coll.

	JAKUBOWICZ		BONFILS et Coll.				Auteurs	
	Total 28		Formes cirrhotiques		Formes tumorales		Total 50	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Asthénie	12	43	19	73	19	95	23	46
Amaigrissement ...	12	43	18	65	15	75	23	46
Douleurs	2	7	15	57	15	75	7	14
Ascite	3	10	20	76	—	—	8	16
Cédèmes des M. I. .	2	7	—	—	—	—	8	16
Hémorragies	2	7,5	2	7	1	5	3	6
Fièvre	4	14	—	—	2	10	9	18
S pleuro-pulmonaires	—	—	3	11	4	20	4	8
Troubles digestifs .	—	—	3	11	1	5	5	10

Ce sont, par ordre de fréquence décroissante, l'atteinte de l'état général avec asthénie, amaigrissement, anorexie : viennent ensuite la fièvre, l'ascite, l'œdème des membres inférieurs et les douleurs de l'hypocondre droit.

Ce sont ces troubles qui ont attiré l'attention du malade et l'ont amené à consulter. Une fois même, l'ancetion a commencé par une phlébite des membres inférieurs (observation n° 42) qui n'a été rattachée à son origine réelle que plus tardivement, avec l'apparition de signes plus évocateurs.

Pour BONFILS et Coll. (7), ce sont : dans les formes cirrhotiques, l'ascite (76 %), l'ictère (65 %), l'asthénie (73 %), l'amaigrissement (65 %) ; pour les formes tumorales, trois symptômes dominent par leur fréquence : les douleurs abdominales ou thoraciques (75 %), l'amaigrissement (75 %) et l'asthénie (100 %).

En réalité, il nous paraît assez artificiel de vouloir isoler ces symptômes en autant de formes de début, car le plus souvent l'évolution clinique est telle que le tableau se complète rapidement. Il nous semble plus intéressant de comparer la fréquence de différents symptômes retrouvés dans les 50 observations du début à la fin de l'évolution.

B. — SIGNES DE LA PERIODE D'ETAT.

Nos constatations cliniques concordent avec celles des autres Auteurs (cf. tableau n° VI rapporté par JAKUBOWICZ et celui de BONFILS et Coll.). Nous les avons abordées, divisées en quatre paragraphes : signes fonctionnels et généraux, signes physiques, signes de siffusion, et enfin les aspects particuliers dans l'association cancer et hémochromatose.

I — SIGNES FONCTIONNELS ET GENERAUX

Ils sont dominés par l'atteinte de l'état général avec amaigrissement, les douleurs abdominales, la fièvre et les troubles digestifs.

1° *Atteinte de l'état général avec amaigrissement.*

Elle est fréquente au cours de l'évolution du cancer primitif du foie. HANOT le qualifiait de « maladie cachectisante ». Cette atteinte de l'état général peut être précoce ou tardive et aboutit à une véritable fonte de l'organisme. Nous l'avons observée chez 30 de nos malades, soit 60 %, à peine moins fréquente que chez les autres auteurs, comme HOYNE (71 %), COERS (100 %), FAUVERT et BENHAMOU (88 %), JAKUBOWICZ (89 %) et BONFILS et Coll (76 % dans les formes cirrhotiques et 95 % dans les formes tumorales).

2° *Douleurs abdominales.*

Elles sont en principe localisées dans l'hypochondre droit. Elles ont été retrouvées dans 26 cas (52 %). Mais cette localisation n'est pas exclusive et il convient de signaler la possibilité des douleurs aberrantes : un de nos malades se plaignait le lombalgies, qui sont restées longtemps les seuls symptômes. D'autres ont présenté des douleurs abdominales aiguës, réalisant un tableau pseudo-chirurgical qui conduisit à poser par deux fois l'indication d'appendicectomie et une fois de laparotomie exploratrice, orientée sur l'estomac (observation n° 30).

La fréquence des douleurs est diversement appréciée par les autres auteurs, et nous relevons sur la statistique rapportée par JAKUBOWICZ (26) 9 % pour TULL en Chine, 90 % pour BERMAN en Afrique du Sud, 87 % pour HOYNE aux U.S.A., 78 % pour COERS en Belgique, 48 % pour FAUVERT et BENHAMOU à Paris, et 50 % pour JAKUBOWICZ à Lyon ; BONFILS et Coll. retrouvent ce symptôme dans 67 % de cas pour les formes cirrhotiques et dans 80 % de cas pour les formes tumorales.

3° *Température.*

La fièvre est un signe classique, sur lequel tous les auteurs ont insisté : 18 de nos malades ont présenté une température supérieure à 38° C, soit 36 % ; deux autres (observations n° 11 et 17) présentaient une forme fébrile pure, avec température à grandes oscillations, et ont posé pendant plusieurs semaines le problème d'une pyrexie d'origine non expliquée, jusqu'à ce que l'évolution terminale permette de la rattacher à un cancer primitif du foie.

Un autre (observation n° 2), par contre, a présenté une hypothermie à 36° C qui s'est aggravée peu avant la mort.

4° *Troubles digestifs.*

Ils nous paraissent moins fréquents que les signes précédents : nous ne les relevons, en effet, que chez dix-sept de nos malades (34 %). Les troubles digestifs sous forme de diarrhée sont notés par BONFILS et Coll. dans 18 % de cas pour les formes cirrhotiques et dans 5 % de cas pour les formes tumorales.

Si les troubles dyspeptiques liés à l'hépatomégalie sont assez communs, les vomissements, par contre, semblent plus rares que dans le cancer secondaire : un seul de nos malades (observation n° 30) vomissait.

II — SIGNES PHYSIQUES

Ils sont dominés par l'hépatomégalie, la splénomégalie, l'ascite, l'œdème des membres inférieurs, l'ictère, et les hémorragies digestives.

1° *L'hépatomégalie.*

Elle est présente 46 fois, soit 92 %. Il s'agit, en règle générale, d'un énorme foie irrégulier, dur et souvent douloureux à la palpation. PAYET et Coll. insistent sur le caractère douloureux, sur la douleur à l'ébranlement en masse de l'organe (signe de la manchette). Cinq fois seulement, ce gros foie avait une surface lisse et régulière (qui correspondait à une masse unique vérifiée à l'autopsie). Cette hypertrophie prédomine souvent au niveau du lobe droit.

A l'opposé, quatre malades (observations n° 2, 16, 20, 27) avaient un foie atrophique ; dans ces cas, il s'agissait de cancer greffé sur cirrhose.

Cette hépatomégalie est retrouvée dans 97 % de cas par JAKUBOWICZ, et signalée par FAUVERT et BENHAMOU dans 80 % de cas et par BONFILS et Coll. dans 96 % de cas pour les formes cirrhotiques et dans 100 % de cas pour les formes tumorales.

TABLEAU N° VI

Fréquence en Pourcentage des principaux signes cliniques des cancers primitifs du foie.

	HOYNE et Coll. 37 cas U.S.A.	COERS 22 cas belges	FAUVERT et BENHAMOU 35 cas français	JAKUBOWICZ 28 cas français	BONFILS et Coll. 56 cas français-belges				AUTEURS 50 cas français	
					cirrhotiques 26		tumorales 20		N	%
					N	%	N	%		
ASTHENIE	37	73	88	89	26	100	20	100	30	60
AMAIGRISSEMENT	71	100	88	89	20	76	11	55	30	60
ICTERE	58	50	80	32	24	96	15	75	20	40
DOULEURS ABDOMINALES	87	78	48	58	16	67	16	80	26	52
SIGNES PULMONAIRES	—	—	—	14	11	42	7	35	7	14
HEMORRAGIES DIGESTIVES	—	—	—	10	11	42	4	20	8	16
TROUBLES DIGESTIFS	—	—	—	—	5	18	1	5	17	34
FIEVRE	39	36	44	25	9	34	12	60	18	36
HEPATOMEGALIE	58	78	80	97	24	96	20	100	46	92
ASCITE	77	77	84	39	25	98	13	65	25	50
OEDEME	74	—	36	50	17	65	6	30	25	50

2° *La splénomégalie.*

Une splénomégalie concomitante n'a été notée que trois fois, soit 6 %, mais ce chiffre est certainement inférieur à la réalité, du fait de la fréquence de l'ascite qui gêne la palpation de la rate. Il n'a pas été possible d'objectiver, dans le cadre de ces splénomégalies, d'authentiques syndromes d'hypertension portale.

3° *L'ascite.*

L'ascite est un signe fréquent au cours de l'évolution du cancer primitif du foie avec cirrhose où elle n'est cependant pas constante. Nous l'avons observée cliniquement dans 25 cas (50 %). Nous avons donc pu la constater dans les cancers primitifs sans cirrhose associée. En effet, trois de nos malades ont présenté un tableau cirrhotique que l'anatomie pathologique a infirmé.

Cette ascite peut s'accompagner ou non de circulation collatérale. Elle est souvent d'abondance moyenne, mais elle peut être très importante. Le caractère de l'épanchement est habituellement celui d'une ascite de cirrhose banale. Une ascite hémorragique est une grande présomption de malignité : en effet, dans notre série, une fois sur deux, à la ponction, le liquide est hémorragique.

Sa fréquence est variable suivant les auteurs, comme le démontre notre tableau n° VI.

4° *L'œdème des membres inférieurs.*

Il apparaît précocement ou tardivement au cours de l'évolution de l'épithélioma hépatique. Il est retrouvé dans 25 cas (50 %) : associé à l'ascite dans 20 cas (40 %) et isolé dans 5 cas (10 %). Il s'agit habituellement d'un œdème mou, gardant le godet et occupant les parties déclives.

5° *L'ictère.*

Apparaît à un moment variable de l'évolution dans 40 % de cas. Il est signalé dans 45 % de cas pour BERMAN, dans 85 % de cas pour FAUVERT qui inclut les subictères avec cholestémie légèrement supérieure à la normale ; BONFILS et Coll. le retrouvent dans 65 % de cas pour les formes cirrhotiques et dans 40 % pour les formes tumorales. Dix fois il se présentait comme une poussée ictérique chez un cirrhotique, deux fois comme un ictère de type rétionnel, chez les huit autres malades cet ictère survenait en fin d'évolution et, par trois fois, il a revêtu l'aspect d'un ictère grave avec coma hépatique (observations n° 16, 18, 41).

6° *Les hémorragies digestives.*

Nous ne relevons que huit cas d'hémorragies digestives, soit 16 % ; si six d'entre elles affectent des cirrhotiques, les deux autres surviennent sur des cancers avec foie préalablement sain. Ce symptôme est signalé dans 10 % des cas par FAUVERT et BENHAMOU, retrouvé plus souvent par PAYET, BERMAN dans 30 et 50 % des cas, et BONFILS et Coll. l'ont observé dans 42 % des cas pour les formes cirrhotiques et dans 20 % pour les formes tumorales. Il est un peu inférieur (10 %) dans la statistique de JAKUBOWICZ (19).

III — SIGNES DE DIFFUSION

1° *L'épanchement pleural.*

L'épanchement pleural de la base droite est souvent signalé par les auteurs. Nous le retrouvons dans sept cas, soit 14 %. Il s'est agi souvent d'une pleurésie hémorragique, et la cytologie a permis une fois d'affirmer sa nature néoplasique sans pouvoir préciser son point de départ.

2° *Autres métastases.*

D'autres métastases ont été découvertes au cours de l'évolution :

- une métastase cutanée de la paroi abdominale (observation n° 19), et avec l'aide de la radiologie ;
- une métastase osseuse costale (observation n° 49) ;
- une atteinte du grand trochanter à forme ostéo-condensante ;
- des adénopathies médiastinales chez un malade (observation n° 17) ;
- trois métastases pulmonaires, dont une multinodulaire (observation n° 12) et deux autres en masse unique, qui avaient été considérées comme des cancers primitifs du poumon, avec atteinte hépatique secondaire, jusqu'à ce que la vérification anatomique rétablisse le diagnostic.

Enfin l'autopsie a permis la mise en évidence (observation n° 17) d'une métastase péricardique et d'une métastase péritonéale et périovarienne. Mais, pour plusieurs observations, la recherche des métastases (en particulier osseuses, surrénaliennes et encéphaliques) n'a pas été systématique.

IV — ASPECTS CLINIQUES PARTICULIERS DANS L'ASSOCIATION CANCER ET HEMOCHROMATOSE

Son existence est connue depuis l'observation de LETULLE en 1897, mais sa fréquence absolue est très faible (69 cas publiés dans la littérature française).

Cliniquement, l'association cancer primitif et hémochromatose peut se présenter sous deux aspects assez différents (VACHON, PLAUCHU et Coll., réf. 50) :

a) Tantôt l'évolution subaiguë, fébrile, rapidement cachectisante, répond à la description classique de l'adéno-cancer ; seule, et de façon très inconstante, la pigmentation des téguments donne à ces cas une note particulière ; l'hémochromatose n'est souvent qu'une découverte d'autopsie (GUICHARD) et l'on peut se demander si elle ne représente pas un phénomène secondaire, peut-être en rapport avec l'alcoolisme, à peu près constant dans ces cas, ou liée à des hémorragies intratumorales ou péritonéales. C'est le cas de nos observations n° 47 et 48.

b) Tantôt, au contraire, une hémochromatose idiopathique évoluant depuis longtemps se complique plus ou moins tardivement d'un processus néoplasique, ici manifestement secondaire. C'est à cette éventualité que répond notre observation typique n° 41, qui nous amène à préciser les symptômes qui, au cours d'une hémochromatose, doivent faire penser à l'évolution d'un processus cancéreux.

— 1° Une *atteinte de l'état général* avec amaigrissement massif, signe fréquent du cancer primitif du foie, est souvent trop tardive pour être révélatrice.

— 2° Les *douleurs de l'hypochondre droit* sont tantôt un signe révélateur, tantôt une complication, tantôt un signe terminal. Les crises douloureuses abdominales et en particulier les hépatalgies ne sont pas rares au cours des hémochromatoses ; elles sont présentes dans 34 % des cas de diabète bronzé de la statistique de BOULIN.

L'existence des douleurs semble n'avoir qu'une valeur diagnostique relative. Cependant, nous pensons que l'apparition secondaire et plus ou moins tardive de celles-ci, surtout chez les malades traités par saignées, doit conduire à soulever l'hypothèse d'une cancérisation.

— 3° La *modification de volume* mais surtout de la *surface du foie*, qui est normalement lisse et régulière dans l'hémochromatose, et la perception d'un débord hépatique bosselé ont les plus grandes chances d'être révélatrices d'une mitose associée.

— 4° L'*ictère* constitue de même un phénomène hautement anormal au cours de l'évolution d'une hémochromatose. Il n'a pas été observé chez notre malade, mais pour 40 % dans notre statistique générale.

— 5° L'*ascite*, d'apparition inopinée, ou l'augmentation très rapide de sa quantité et sa reproduction rapide, et surtout l'ascite hémorragique, sont un bon signe en faveur du cancer. Notre malade n'a pas présenté des hémorragies digestives, qui sont aussi évocatrices de néoformation, et le liquide de ponction était non hémorragique.

— 6° Des *poussées diarrhéiques* ont été observées chez notre malade. C'est une diarrhée avec selles liquides et très fréquentes.

— 7° L'*épanchement pleural droit* est un signe plus rare mais de très grande valeur en faveur du cancer (14 % dans la statistique générale).

Cette observation présente de nombreuses analogies avec celle publiée par CACHIN, PERGOLA et VERON : les deux fois homme de la cinquantaine. Hémochromatose bien supportée pendant quinze ans, puis dégénérescence brutale marquée par une atteinte de l'état général, un gros foie bosselé, une ascite ; par contre, pas de douleurs, pas d'ictère dans notre cas.

CHAPITRE III

ETUDE BIOLOGIQUE

Elle est assez décevante en définitive, car la plupart des altérations que nous avons constatées n'ont rien de caractéristique, ni de constant.

1° LA SEDIMENTATION GLOBULAIRE.

Elle est le plus souvent accélérée. Chez 30 malades, nous l'avons trouvée :

- 4 fois inférieure à 20 %,
- 6 fois comprise entre 20 et 40 %,
- 23 fois supérieure à 40 %,

mais cette élévation de la vitesse de sédimentation n'a rien de spécifique.

2° L'HYPOGLYCEMIE.

Signalée pour la première fois par NADLER et WOLFER, en 1929, elle est considérée par la plupart des auteurs comme un signe classique au cours de l'évolution du cancer primitif du foie. FAUVERT et BENHAMOU y avaient insisté en 1958, avec VIALLET (réf. 3), ils l'ont reprise cette année, comme l'une des manifestations biologiques les plus fréquentes au cours du développement de l'épithélioma primitif hépatique. Ils ont rapporté une fréquence de 33 % de cas de ce signe dans la série de M.-C. FADZEAN et YUNG de 27 observations où l'hypoglycémie a été systématiquement recherché. Ces mêmes auteurs expliquent ce phénomène comme étant lié à une consommation excessive de glucose par la tumeur elle-même.

RICHIR retrouve l'hypoglycémie dans 50 % de cas. Dans notre série d'observations, la glycémie a été notée douze fois et elle se situe à :

- une fois à 0,55 %,
- une fois à 0,67 %,
- cinq fois entre 0,70 et 0,80 %,
- quatre fois normale,
- une fois élevée (2,69 g %) chez un diabétique (observation n° 27).

Pour nous, ce signe paraît ne pas avoir une valeur diagnostique spécifique pour l'épithélioma hépatique : c'est, en fait, un signe de destruction hépatique majeure (*Hépatectomie de Mann*) et non un signe de tumeur hépatique.

3° L'HEMATOLOGIE.

Elle montre des altérations plus fréquentes mais tout aussi peu spécifiques. La numération formule sanguine nous a permis de constater :

a) *Une anémie* : avec un chiffre d'hématies inférieur à 3.500.000 dans 23 de nos observations.

C'est une anémie hypochrome d'observation constante au cours de l'évolution des cancers en général et de grandes insuffisances hépatiques. Cependant, dans le cancer primitif du foie, les auteurs pensent qu'elle peut avoir pour cause particulière l'hémopéritoine consécutif à la rupture des nodules cancéreux.

b) *Polyglobulie ou érythrémie* : a été observée au cours de l'évolution de certaines tumeurs malignes, en particulier dans les métastases du cancer du rein et dans l'hémangioblastome du cervelet. MM. J.-P. BENHAMOU, A. VIALLET et R. FAUVERT (réf. 5) ont rapporté une série d'observations d'érythrémie associée au cancer primitif du foie : celle de BECKER en 1932 ; un malade de BERMAN (avec 6.150.000 hématies et 90 % d'hémoglobine) ; un cas de TOMPSON et Coll. (5.860.000 hématies et 17 g d'hémoglobine) ; 21 cas de M. C. FADZEAN et Coll. en 1958 (hépatome associé à une polyglobulie supérieure à 6.100.000 globules rouges, il s'agissait de cancer développé sur foie cirrhotique) ; de FAUVERT et Coll. deux cas d'hépatome sans cirrhose associé à une érythrémie (avec 6.400.000 hématies) en 1959-1960, deux autres cas en 1961 dont l'un comportait l'association d'une érythrémie et d'une hypoglycémie, et en 1962-1963 quatre autres observations. Signalons enfin un cas non publié d'hépatome avec polyglobulie et hématopoïèse intra-tumorale à Dakar (CAMAIN, REVILLARD, communication personnelle).

Pour notre part, cette anomalie sanguine n'a pas été observée au cours de l'évolution de nos 50 cancers. Notre taux d'hématies le plus élevé se situe à 4.830.000 avec 80 % d'hémoglobine (observation n° 30).

c) *Leucocytose avec polynucléose* : a été constatée 20 fois à 8.000 globules blancs ou plus ; à noter un cas de leucopénie, sans splénomégalie associée avec anémie. La *polynucléose neutrophile* a été observée 14 fois. La leucocytose est retrouvée dans 47 % de cas par FAUVERT et BENHAMOU. Ces mêmes auteurs avec M. A. VIALLET (réf. 5) estiment que cette leucocytose avec polynucléose est fréquente au cours de l'évolution du cancer primitif du foie, mais qu'elle peut, cependant, être observée à la phase terminale des cirrhoses communes qui, au cours de leur évolution, présentent assez souvent une leucopénie avec neutropénie. BONTILS a signalé des polynucléoses très élevées, en particulier dans les formes fébriles (46.000 avec 85 % de polynucléaires neutrophiles et 32.800 avec 93 % de P.N.). Notre chiffre le plus élevé de leucocytose ne dépasse pas 15.000 éléments.

Il est à signaler d'ailleurs que, dans notre série, les hyperleucocytoses avec polynucléose rencontrées ne sont pas l'apanage des formes fébriles.

Le *myélogramme* a été pratiqué cinq fois. Il a montré par trois fois une moelle d'irritation avec plasmocytose modérée, érythroblastose et éosinophilie. Cette plasmocytose est observée chez certains malades atteints de cancers extra-hépatiques. Elle a été signalée par R. GREYSEL, FINEL et MOREL (réf. 3) dans le cas de cancer primitif du foie avec une globulinémie de type myélomateux.

4° LES SIGNES BIOLOGIQUES D'INSUFFISANCE HEPATIQUE

Etant donné leur existence habituelle au cours des cirrhoses communes, ces signes n'ont retenu notre attention que chez les sujets non cirrhotiques, soit 26 de nos 50 observations. Quatre femmes et un homme seulement présentaient une altération hépatique biologique franche.

Les tests de *floculation* (Mac Lagan, Hanger, Rouge colloïdal, Kunkel) sont perturbés, mais modérément, ce qui paraît logique puisqu'on les considère habituellement comme le stigmate du syndrome inflammatoire.

La même remarque s'applique aussi à l'augmentation des globulines qu'on n'a jamais trouvée dans ces cinq cas aussi élevée que dans une cirrhose décompensée.

Les perturbations biologiques du cancer primitif du foie se font plus volontiers dans le sens d'une insuffisance hépato-cellulaire dont témoignent la *baisse des albumines sériques* et le *déficit des facteurs de coagulation* que nous avons appréciés globalement par la chute franche du *taux de prothrombine* autour de 50 %.

Le syndrome de cytolyse n'a pratiquement jamais été rencontré dans notre série. Une seule fois, la transaminase glutamo-oxalacétique était élevée à 88 unités. B. DESBUVOIS et Coll. (réf. 15) ont trouvé une augmentation fréquente des transaminases sériques au cours des cancers primitifs du foie — et celle de transaminase glutamo-oxalo-acétique (T.G.O.) est habituellement plus importante que celle de la transaminase glutamo-pyruvique (T.G.P.). Dans une série nouvelle, ces auteurs ont remarqué que les taux étaient plus élevés au cours des cancers sans cirrhose qu'au cours des cancers avec cirrhose, et que l'hypertransaminasémie paraît également fréquente au cours des cirrhoses avec cancer primitif et au cours des cirrhoses simples.

Sur le plan électrophrétique, il semble que l'on puisse retenir deux anomalies qui n'appartiennent pas aux cirrhoses : d'une part l'augmentation de l'*orosomucoïde alpha 1* ou *mucoprotéine*, signalée par MM. GIPARD et BEL, dans plusieurs cancers digestifs, et d'autre part l'augmentation progressive des *alpha 2 glycoprotéines* (J.-P. BENHAMOU), signe de lyse tissulaire, banale dans la plupart des cancers.

Les *phosphatases alcalines*, par contre, qui n'ont été recherchées systématiquement que dans les quinze dernières observations, sont, douze fois, augmentées de façon pathologique, dont deux fois dans un tableau biolo-

gique d'ictère par rétention, et *dix fois de façon isolée*, sans augmentation anormale de la cholémie. Ceci nous conduit, avec les auteurs belges GAL-LUS, DELCOURT et Van der HEDEN, à accorder un certain intérêt diagnostique à cet examen. De leur côté, BONFILS, RICHIR et CARON retrouvent cette augmentation dans 43 % de cas.

Cette hyperphosphatasémie n'est pour BERMAN que le reflet du degré d'obstruction biliaire. DELCOURT, au contraire, s'appuyant sur l'augmentation considérable de l'activité phosphatasique constatée lors du développement de l'hépatome expérimental, estime que cette hyperphosphatasémie est directement dépendante de l'augmentation des processus de synthèse enzymatique au niveau du tissu tumoral.

Enfin, récemment, MM. B. DESBUQUOIS, J.-P. BENHAMOU et R. FAUVERT (réf. 15) estiment : « Les tumeurs malignes du foie déterminent une cholestase intra-hépatique ; celle-ci est parfois incomplète, se traduisant seulement par un défaut d'élimination de la bromo-sulfone-phtaléine (B.S.P.) et une augmentation des *phosphatases alcalines* du sérum ; ailleurs, elle est complète et entraîne une hyperbilirubinémie plus ou moins importante. Ce syndrome cholestatique, complet ou incomplet, est fréquent et observé à l'état pur en cas de cancer secondaire ou de cancer primitif sans cirrhose. Il se confond plus ou moins avec les nombreuses anomalies de l'exploration fonctionnelle hépatique, en cas de cancer primitif du foie développé sur un parenchyme déjà cirrhotique ».

CHAPITRE IV

ETUDE DIAGNOSTIQUE

A. — ELEMENTS DE DIAGNOSTIC.

Devant l'alternative entre la rareté du cancer primitif du foie et la fréquence de la cirrhose hépatique dans nos régions, on hésite à poser le diagnostic d'épithélioma hépatique primitif. Mais, chez un malade présentant soit une baisse de l'état général, une température, un gros foie souvent douloureux, soit une cirrhose ou une hémochromatose qui se décomposent très rapidement, et dont l'examen clinique et biologique n'a pas permis de mettre en évidence une étiologie précise, on est amené à pratiquer des examens paracliniques pour rechercher ou infirmer une étiologie hépatique cancéreuse.

I. RADIOLOGIE

Nous avons vu qu'aucun signe clinique ou biologique n'est pathognomonique. Les examens suivants vont-ils nous apporter des arguments plus convaincants ?

1° La *radiographie sans préparation du cadre hépatique* est souvent difficile à interpréter : tout au plus confirme-t-elle l'hépatomégalie. J. BENNET, J. CHALUT, A. PARAF et D. PROT (réf. 4) estiment que cet examen est toujours nécessaire, car il permet de découvrir des calcifications intra-hépatiques.

2° La *radiographie pulmonaire*, — face et profil droit — outre un épanchement pleural éventuel, met en évidence, souvent, une élévation de la coupole diaphragmatique droite. La *radioscopie* montre une diminution de la obilité, mais elle n'a pas été faite dans tous nos cas, à cause de l'atteinte de l'état général.

3° La *scintillographie* a été pratiquée chez trois de nos malades. Deux fois (observations n° 41 et 46), elle a mis en évidence des nodules froids sous forme de lacune sur cartographie. Une fois, les renseignements fournis n'apportaient pas suffisamment de précisions pour assurer à eux seuls le diagnostic.

Cet examen ne permet pas, de toute façon, la distinction entre cancer primitif et secondaire. C'est l'avis de plusieurs auteurs. M. CAROLI (réf. 12) a insisté sur l'interprétation des images obtenues, qui, quelle que soit leur étendue, n'ont aucune spécificité, et peuvent correspondre aussi bien à des hémangiomes, kystes hydatiques, kystes biliaires simples, abcès, nécro-scléroses qu'à des tumeurs malignes.

4° La *mémonucléographie* n'a malheureusement été pratiquée dans aucune de nos observations. Elle apporte des précisions à la scintillographie, mais elle manque tout autant de spécificité.

5° La *splénoportographie* a été faite deux fois. Une fois (observation n° 19), elle a montré une amputation du lobe gauche, avec plusieurs masses dans le lobe droit. Une deuxième fois (observation n° 50, elle a révélé une tumeur unique dans le lobe droit permettant l'indication d'une hépa-tectomie réglée. J. BENNET et Coll. (réf. 4) lui préfèrent l'*aortographie*, d'exécution facile par la voie rétrograde transfémorale de SELDINGER avec cathétérisme sélectif du tronc cœliaque.

II. LAPAROSCOPIE

Elle a été pratiquée quatorze fois dans notre série, mais n'a jamais affirmé le diagnostic de cancer primitif du foie. Tout au plus permet-elle d'éliminer certaines autres affections hépatiques et, dans certains cas, de montrer l'existence de nodules cancéreux sans pouvoir préciser leur nature primitive ou secondaire.

C'est l'avis de la plupart des auteurs. A titre de comparaison, voici ce que rapportent F. PERGOLA et CACHIN (réf. 37) : « Il est impossible de distinguer, en laparoscopie simple, cancer primitif et secondaire (à propos de huit cancers primitifs examinés en l'espace de quatre ans). Cinq fois sur huit, l'aspect était celui de noyaux disséminés et, dans un de ces cas, le caractère ulcéré et ombiliqué des nodules cancéreux plaiderait même en faveur de localisations secondaires métastatiques. Il existe cependant une grande présomption de cancer primitif quand une cirrhose diffuse est associée aux aspects cancéreux ; la rareté des métastases sur foie cirrhotique a, en effet, été soulignée par plusieurs auteurs à l'aide des statistiques étendues ».

III. PONCTION-BIOPSIE HEPATIQUE

La ponction-biopsie hépatique, guidée autrefois par la seule palpation transabdominale des nodules hépatiques avec ses erreurs par défaut, aujourd'hui orientée par la laparoscopie, a été pratiquée 21 fois. Deux fois, la ponction n'a ramené que du tissu hépatique non cancéreux (observations n° 12 et 49). Par contre, 19 fois, elle a permis d'affirmer le diagnostic de cancer primitif du foie.

Dans tous les autres cas, le diagnostic n'a été confirmé que par l'autopsie.

PAYET, PENE et Coll. (réf. 37) : Sur 3.200 P.B.F. effectuées à la cli-

nique médicale de la Faculté de Dakar, 673 diagnostics portés cliniquement ont été confirmés dans 59,9 % de cas — ininterprétable dans 4,6 %. Elle a corrigé une erreur de diagnostic clinique dans 7 % des cas, en montrant soit un cancer secondaire soit un abcès amibien du foie ou diverses autres altérations. Enfin, dans 29 % des cas, cancers ultérieurement vérifiés par l'autopsie, la P.B.H. n'a pas retiré de fragment néoplasique, mais a montré diverses altérations qui donnent une idée de l'état du foie sur lequel se développe le cancer : la cirrhose, en général de type post-nécrotique sans stéatose, est très fréquente ; les lésions de parenchymatose, de fibrose péri-portale avec ou sans infiltrats cellulaires, ou de mesenchymatose, sont assez souvent rencontrées.

Accidents :

L'accident à craindre de la P.B.H. est l'hémorragie intra-péritonéale. Un bilan d'hémostase pratiqué antérieurement et l'administration au besoin de vitamine K seront systématiques. PAYET et Coll. estiment sa fréquence à un pour mille examens. Pour notre part, dans 21 P.B.H. effectuées, nous ne l'avons pas rencontrée une seule fois.

D'accord avec ces auteurs, en l'absence de signes biologiques et cliniques pathognomoniques, la P.B.H. peut donc être considérée, malgré les insuffisances que nous avons signalées, comme le meilleur moyen actuellement à notre disposition pour affirmer le diagnostic de cancer primitif hépatique du vivant du malade.

B. — DIAGNOSTIC

I. DIAGNOSTIC POSITIF

Les problèmes du diagnostic sont en réalité très différents selon le regroupement des symptômes en « formes cirrhotiques » et en « formes tumorales » (réf. 44).

1° *Formes cirrhotiques.*

Plus de la moitié de nos cancers primitifs du foie se sont présentés cliniquement sous l'aspect d'une cirrhose. Cette forme cirrhotique recouvre, en réalité, deux éventualités :

a) *La première, de loin la plus fréquente, correspond aux malades porteurs d'une cirrhose*, en général éthylique, et c'est la décompensation inopinée rapide et sévère de cette cirrhose qui fait craindre la dégénérescence maligne qui ne sera parfois affirmée qu'à l'autopsie. 48 % de nos malades se sont présentés ainsi, 44 % étant porteurs de cirrhose éthylique. Le diagnostic de cancer est alors difficile, car aucun signe n'est en lui-même pathognomonique : les douleurs abdominales par périhépatite, la fièvre, l'amaigrissement, les troubles digestifs dyspeptiques, le syndrome œdémato-ascitique, l'ictère, les hémorragies digestives, voire même l'épanchement pleural droit, peuvent être le fait de cirrhose, de même que les signes biologiques d'insuffisance hépatique. Par contre, le *regroupement symptomatique de ces troubles, réalisant le tableau de « cirrhose maligne »*,

nous paraît très évocateur. De même le gros foie dur, bosselé et douloureux (manquant seulement chez quatre malades) avec nodules blanchâtres en laparoscopie, le caractère hémorragique de l'ascite ou de l'épanchement pleural, les métastases pulmonaires, osseuses, médiastinales, une augmentation des phosphatases alcalines sont autant de signes *en faveur du cancer hépatique*, et c'est l'existence d'une cirrhose qui fait envisager le caractère primitif de ce cancer, car de nombreux auteurs, comme PLAUCHU et coll., PAYET, PENE et Coll., PERGOLA, CACHIN, ont souligné la rareté des métastases sur foie cirrhotique.

b) La deuxième éventualité, beaucoup plus rare, concerne des malades au foie antérieurement sain, indemne de tout éthylisme chronique, et qui présentent sans raison un tableau clinique proche de la cirrhose : baisse de l'état général avec hépatomégalie, ascite, ictère, etc... Seuls trois malades entrent dans ce cadre : l'un avait une ascite hémorragique et deux autres ont présenté des hémorragies digestives, tous trois avaient des signes biologiques d'insuffisance hépato-cellulaire et une augmentation des phosphatases alcalines avec un syndrome inflammatoire très discret. Le diagnostic de cirrhose ne pouvait guère être retenu devant l'absence des antécédents et d'intoxication éthylique ; le gros foie d'emblée nodulaire, l'existence des signes généraux sont en faveur d'un néoplasme. De telles formes correspondraient, sur le plan anatomique, à des lésions de sclérose pénicillée diffuse périnéoplasique décrites par ORCEL et BONFILS ; nous n'en avons pas rencontré dans cette série ; mais nous pouvons faire état de quelques cancers multinodulaires envahissant la quasi-totalité du parenchyme et rendus ainsi responsables des signes d'insuffisance hépatique.

2° *Formes tumorales.*

Le diagnostic se discute de façon très différente en présence d'une forme tumorale. Il s'agit, en principe, d'un gros foie multinodulaire. Le nodule unique sur foie sain est peut-être fréquent au tout début de l'affection, au stade utile pour la chirurgie ; il est par contre exceptionnel lorsque le cancer se manifeste cliniquement et nous ne l'avons rencontré que quatre fois sur 38 autopsies. Ce foie marronné sans insuffisance hépatique est pratiquement synonyme dans notre pays de cancer secondaire du foie et ce n'est qu'après une recherche complète et infructueuse de la tumeur primitive que l'on pourra discuter la nature primitive de ce cancer du foie.

C'est dans ces gros foies sans insuffisance hépatique que la ponction-biopsie du foie conserve tout son intérêt pour le diagnostic du cancer primitif du foie.

En somme, ce diagnostic positif n'est que soupçonné dans le regroupement des symptômes en deux formes principales : la *forme cirrhotique* et la *forme tumorale*. Mais la confirmation n'est apportée que par l'anatomie pathologique réalisée soit par la P.B.F. soit par l'autopsie, cas le plus fréquent. En effet, dans la série des cas étudiés, le diagnostic a été fait 19 fois du vivant des malades (38 % des cas) et 31 fois à l'autopsie (62 % des cas).

II. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Il ne devrait se poser, dans notre région, qu'avec le cancer secondaire du foie d'une part, et avec l'évolution grave mais non maligne d'une cirrhose ou d'une hémochromatose d'autre part ; toutefois d'autres atteintes hépatiques, en particulier le cancer des voies biliaires extra-hépatiques et l'abcès hépatique ne peuvent être négligés.

1° *Le cancer secondaire.*

Plus fréquent dans nos régions, il doit être suspecté de parti pris. La preuve en est apportée par la découverte de la tumeur primitive : exploration radiologique du tube digestif, des poumons, examens gynécologiques, explorations urologiques (toucher rectal, U.I.V.).

Le problème est particulièrement délicat au niveau des poumons, dont les tumeurs primitives peuvent se compliquer de métastases hépatiques et inversement. L'argument de fréquence plaide en faveur du point de départ pulmonaire. Ainsi ce n'est que l'anatomie pathologique qui a permis de trouver chez un de nos malades (observation n° 12) l'origine hépatique primitive de sa tumeur.

2° *L'évolution grave non concréreuse d'une cirrhose ou d'une hémochromatose*

Elle pose des problèmes différents. La clinique donne de fortes présomptions lorsque, sans cause apparente, on assiste à une précipitation de l'évolution, avec effondrement de l'état général, un amaigrissement important, une augmentation paradoxale et parfois irrégulière du volume du foie qui font craindre l'apparition d'un cancer primitif du foie. A ce stade, l'insuffisance hépatique contre-indique la ponction-biopsie hépatique, et alors ce qui n'était que présomption se voit confirmer par l'autopsie.

3° *Le cancer des voies biliaires extra-hépatiques.*

Propagé au foie, est un diagnostic pratiquement impossible à faire avec celui du cancer primitif du foie, et souvent ce ne sera que la vérification anatomique qui viendra confirmer ou infirmer le diagnostic clinique.

4° *L'abcès hépatique amibien.*

L'épithélioma primitif du foie, dans ses formes tumorales fébriles, pose également des problèmes difficiles de diagnostic avec l'abcès hépatique amibien. Il faudrait rechercher les antécédents du malade, un séjour dans les colonies.

La leucocytose élevée avec polynucléose neutrophile qui accompagne l'abcès hépatique semble ne pas avoir une valeur absolue, car en effet elle peut se voir aussi dans le cancer primitif hépatique (comme nous l'avons vu au cours de l'étude biologique).

En définitive, la P.B.F. ramenant du pus amibien tranche habituellement le doute. Ainsi PAYET et Coll., dans une statistique de 3.200 ponctions-biopsies du foie (réf. 36) indiquent que, chez six malades (0,9 %), la P.B.F. a fait découvrir un abcès du foie, alors que le tableau clinique orientait vers le diagnostic de cancer primitif du foie. Les mêmes auteurs estiment que le traitement éméthinien d'épreuve n'est pas rigoureusement spécifique puisqu'il peut faire régresser la fièvre et améliorer passagèrement les signes généraux et même les douleurs du cancer.

CHAPITRE V

EVOLUTION

L'évolution du cancer primitif du foie se fait toujours vers la mort, dans des délais assez brefs. Mais cette durée évolutive est en général difficile à être évaluer car son mode d'apparition est généralement insidieux et, comme toujours en matière de cancer, on ignore la date du début réel de l'affection. Toujours est-il qu'à partir de l'apparition du premier ou des premiers symptômes, la durée de survie ne dépasse guère quelques mois à un an.

Voici l'opinion de quelques auteurs rapportée par R.-Y. PHILIPOT (réf. 38) :

« — Pour HANOT et GILBERT, « l'évolution du cancer primitif est rapide et progressive. Dans certains cas foudroyants, il amène la mort en un mois ou un mois et demi ; le plus souvent, la durée est comprise entre trois et cinq mois ; parfois, il se prolonge pendant six ou sept mois ».

« Le cancer nodulaire aurait souvent une marche plus lente, sa durée étant comprise entre 18 jours et un an. D'une façon générale, la durée du cancer est proportionnelle à l'âge du malade : au-dessous de 40 ans, il tue en moins d deux mois ; entre 40 et 70 ans, sa durée moyenne est comprise entre trois et six mois ; après 70 ans, il n'amène la mort qu'après cinq, huit et douze mois ».

— GARNIER et CATHALA : « La marche du cancer massif est toujours rapide et progressive ; la durée moyenne est de trois à cinq mois à partir du moment où la tumeur a été constatée ; elle est parfois accélérée, la mort survenant alors en un mois ou un mois et demi ». La durée du cancer nodulaire ne dépasse pas trois à six mois. Mais ils sont les premiers à signaler que peuvent exister des formes inhabituelles à marche lente.

— BLANC (J.) indique que la durée moyenne d'évolution est de un à sept mois et qu'exceptionnellement elle peut atteindre dix ou douze mois.

— BENHAMOU et FAUVERT : « La mort survient souvent une à trois semaines après l'apparition des premiers signes cliniques ». Ils évoquent cependant l'évolution particulière de certains cancers selon deux phases successives : la première, assez prolongée, s'opposant à la deuxième, terminale, très courte, « de caractère explosif ».

— MONGES et JULIEN : « La survie dépasse rarement trois à cinq mois, exceptionnellement un an. Dans certains cas, l'évolution est extrêmement rapide, la mort survenant quelques semaines seulement après le début des signes cliniques ».

— JAKUBOWICZ, à propos de 28 cas, indique que « la période qui s'étend entre l'apparition des premiers troubles et l'entrée à l'hôpital, est en général courte et ne dépasse que rarement cinq à six mois. La durée de survie après le début d'hospitalisation est plus courte encore et va, sauf exception, de quelques jours à quelques semaines. La durée d'évolution la plus longue a été d'un an, la durée d'évolution moyenne a été de neuf semaines ».

— Pour BAYET, à Dakar, la durée moyenne est de six mois pour les formes tumorales, de deux à trois mois pour les formes fébriles, de quinze à 20 jours pour les formes à type de cirrhose maligne.

— M^{lle} TATERS (Haïfa) : « Lors de leur admission dans nos services, les malades étaient dans la plupart des cas dans un état général très médiocre, caractérisé surtout par la rapide évolution vers une issue fatale en une moyenne de deux à trois mois après le début des premiers symptômes. L'évolution la plus courte fut de trois jours ; la plus longue, d'un an ».

— COHN et SAINT-RAYMOND (U.S.A.) : L'évolution dépasse rarement trois mois, elle est en moyenne de trois semaines, « mais la durée des symptômes va de deux jours à quatre ans ».

Enfin, récemment, BONFILS et Coll. (réf. 7) estiment que, depuis l'apparition du premier symptôme jusqu'au décès du malade, l'évolution du cancer primitif du foie atteint exceptionnellement neuf mois. « Pour les formes cirrhotiques, dans 25 cas, la durée exacte de l'évolution a pu être déterminée : 17 fois elle est comprise entre 1 et 6 mois dont 10 fois entre 3 et 6 mois, quatre cas ont duré moins d'un mois, quatre autres plus de 6 mois (17 %). Pour les formes tumorales, sur 16 cas dont les renseignements sont précis, on trouve neuf évolutions comprises entre 1 et 6 mois (55%) ».

Dans la plupart de nos observations, la survie est de quatre mois. Mais, en fait, il n'existe pas un schéma évolutif standard et il convient de considérer trois formes évolutives.

1° LES FORMES HABITUELLES

Ce sont les plus fréquentes. Leur durée d'évolution est comprise entre 1 et 7 mois, elle peut atteindre au maximum 12 mois. Parmi les 31 observations pour lesquelles nous connaissons avec précision la date du début et celle du décès, nous relevons 25 cas appartenant à ce groupe. Voici les durées d'évolution et le nombre respectif des malades :

— Deux mois	5 observations,
— Trois mois	6 observations,
— Quatre mois	5 observations,
— Cinq mois	3 observations,
— Six mois	2 observations,
— Sept mois	1 observation,
— Douze mois	3 observations.

2° FORMES FOUDROYANTES

Elles sont moins fréquentes. Elles se présentent souvent sous la forme d'un tableau clinique dramatique dans lequel le coma hépatique terminal fait habituellement figure de premier symptôme. Ces formes ont été signalées par plusieurs auteurs (HANOT et GILBERT, 1 à 1 1/2 mois ; GARNIER et CATHALA, 1 à 1 1/2 mois ; BENHAMOU et FAUVERT, évolution de caractère explosif ; MONGES et JULIEN, quelques semaines ; PAYET, 15 à 20 jours pour les formes à type de cirrhose maligne ; M^{lle} TATERS, 3 jours ; et BONFILS et Coll. : dans les formes cirrhotiques, 4 cas sur 25 ont duré moins d'un mois) et leur durée d'évolution est habituellement courte, la mort survenant en quelques heures, parfois après 30 à 45 jours. Nous trouvons trois cas dans notre série de 50 observations. Il s'agit en particulier de deux de nos trois cancers sur hémochromatose idiopathique (observation n° 47, décès survenu cinq heures après, et le n° 1, la mort douze jours après) et d'un hépatome trabéculaire greffé sur un foie cirrhotique (observation n° 26, durée d'évolution 21 jours).

3° FORMES A EVOLUTION LENTE

Dans cette catégorie, par contre, la durée de survie dépasse franchement un an. Elles sont relativement rares puisque, en 1961, PHILIPOT, dans sa thèse, n'en relevait que 14 cas dans la littérature mondiale : « un cas de Frédéric TAYLOR (*Clinical Journal*, London, 1912, p. 17), — un cas de JONHSON (in *Lancet*, 1924, p. 19), — une observation rapportée par TOPSENT en 1922, — deux cas parisiens (celui de RIBADEAU, DUMAS et LAULARIE dans la thèse de CATHALA en 1921, et l'autre, dans celle de GHIGOT, en 1938), — un cas rapporté par E. TRENTI (dans *Il policlinico* de 1924), — un cas du Massachusetts General Hospital, — un cas de COLEMAN, HAINE, PHILIPPE (in *Gastro-enerology*, 27 : 2 aug. 1954, p. 77), — un cas de Donald-F. MARION, M.-D. HAROLD RAND, MM. HULL-JOHN (*Gastro-enterology* 17 : 4 avril 1951, p. 581), — deux cas de CONLEY, SANFORD (dans *Annals of international Medecine*, 1952 (2), tome 37, pp. 304-311), — un cas de A. WACKENHEIN et P.-S. BUEL (dans *Strasbourg Médical*, juin 1958), 9 (6), pp. 518-521), — et enfin deux cas lyonnais dont un de MM. LEVRAT, BRETTE et M. SAINT-CYR (dans *Archives des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition*, avril 1959, tome 48, n° 4, p. 421) et celui du Service du Professeur M. GIRARD ».

Parmi nos malades, trois rentrent dans cette catégorie, soit 6 %. Il s'agit de nos observations n° 19 (avec une survie de plus de 3 ans et 9 mois), 21 (survie de 3 ans) et 22 (avec une durée d'évolution de 6 ans).

QUELS SONT LES FACTEURS SUSCEPTIBLES D'AVOIR UNE INFLUENCE SUR L'EVOLUTION ?

— L'âge d'apparition semble sans effet dans notre statistique. HANOT et GILBERT : « Au-dessous de 40 ans, le cancer primitif tue en moins de 2 mois ; entre 40 et 70 ans, sa durée moyenne est comprise entre 3 et 6 mois ; après 70 ans, il n'amène la mort qu'après 5, 8 et 12 mois.

— *La préexistence d'une cirrhose* paraît être un facteur aggravant. Nous ne relevons qu'un cas ayant dépassé un an (dix-sept mois) parmi les cancers greffés sur un foie cirrhotique. Nos trois formes lentes n'avaient pas de cirrhose.

Voici les délais de mort rapporté par BONFILS et Coll, pour leur série (réf. 7).

TABLEAU N° VII — *Délais de mort d'après Bonfils et Coll.*

	Formes cirrhotiques 25 cas		Formes tumorales 16 cas	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
0-1 mois	4	16	—	—
1-3 mois	7	28	2	12,6
3-6 mois	10	40	7	43,7
Plus de 6 mois ..	5	16	7	43,7

— *Le cancer sur hémochromatose* semble avoir une durée d'évolution beaucoup plus brève. Pour nos deux premiers cas (observations n° 1 et 47), la durée précise d'évolution est inconnue ; elle est de toute façon inférieure à un mois. Dans l'observation n° 41, le malade n'a survécu, on l'a vu, qu'un mois et onze jours.

— *Le sexe* ne semble pas non plus jouer une grande influence. En effet, si les trois formes lentes de notre statistique ont été rencontrées seulement chez les femmes, sur les 14 observations de cancers primitifs du foie à évolution lente rapportées par R.-Y. PHILIPOT, en 1961 (réf. 38), la fréquence de ces formes paraît égale aux deux sexes (sept hommes dont deux garçons, et sept femmes).

— *Les traitements :*

Le traitement médicamenteux par les antimitotiques ont eu quelquefois une action heureuse immédiate sur l'état général et sur le volume du foie, mais ne modifiaient en aucune façon la durée d'évolution.

Quelques cas exceptionnels de cancers en masse unique ont conduit à des tentatives d'hépatectomie réglée. L'un des cas rapportés dans cette étude (observation n° 50) a bénéficié de cette intervention et a survécu 18 mois après celle-ci.

CHAPITRE VI

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A. — ETUDE MACROSCOPIQUE

Le foie est habituellement augmenté de volume dans la plupart de nos cas (96 %). Son poids est variable. Le poids moyen est de 2.200 g environ, avec comme extrêmes 630 g et 5.200 g.

Les formes atrophiques sont rares. Nous en avons quatre, il s'agit surtout de cancer sur cirrhose (cirrhose éthylique, observations n° 2, 16, 20, 27 ; une hémochromatose, observation n° 2).

Il est classique, avec ORCI, de distinguer les cancers à masse tumorale unique et les cancers à foyers multiples ou multinodulaires.

1° LES CANCERS A MASSE TUMORALE UNIQUE

Ils sont les plus rares : nous trouvons cinq cas sur 38 autopsies, soit 13 %. Cette masse unique n'implique pas nécessairement la notion pathogénique d'un cancer unicentrique, et revêt à la coupe différents aspects qui correspondent aux formes de confluence de plusieurs foyers. Il peut s'agir de l'invasion de tout un lobe, voire même de l'organe dans sa totalité réalisant le classique « cancer massif » de GILBERT, que nous avons observé une fois.

Cette masse unique peut être momentanément localisée à un lobe et être entourée de parenchyme sain, presque clivable, évoquant macroscopiquement l'aspect d'une tumeur bénigne. Seule cette forme rare pourrait être l'objet d'une hépatectomie réglée. C'est le cas de notre observation n° 50, dans laquelle la splénoportographie a montré l'ombre d'une tumeur unique et a permis une sanction chirurgicale.

2° LES FORMES MULTINODULAIRES

Elles sont de loin beaucoup plus fréquentes que les précédentes. Elles sont retrouvées dans 29 cas sur 38 autopsies, soit 76 %. La surface hépatique est hérissée de nodules polychromes grossièrement sphériques, de

taille très variable, aux limites nettes ou imprécises. Ces nodules paraissent à la coupe, irrégulièrement disséminés dans le parenchyme hépatique ; ils sont souvent le siège de nécrose ou d'hémorragie.

Dans certains cas, on est en présence d'un grand nombre de tout petits nodules, envahissant la totalité du foie et réalisant une forme pseudo-miliaire appelée « Carcinose miliaire hépatique aiguë » par CAMAIN et par ORCEL, macroscopiquement difficile à distinguer d'une masse unique.

B. — ETUDE MICROSCOPIQUE

Nous avons conservé la dualité anatomique classique hépatome et cholangiome et la forme mixte dite hépato-cholangiome, sans vouloir donner obligatoirement une individualité pathogénique à chacune de ces formes.

Sur ces 50 cas, il y avait 38 hépatomes, 10 cholangiomes et 2 formes mixtes ou hépato-cholangiomes. Cette répartition correspond au pourcentage de la statistique d'ORCEL (réf. 31). Les auteurs anglo-saxons et sud-africains PAYET et CAMAIN, pour leur part, ne retrouvent que 2 % de cholangiomes. Les conditions géographiques pourraient expliquer en partie cette différence dans les résultats ; on peut invoquer aussi des conceptions anatomo-pathologiques différentes entre les auteurs expliquant le faible pourcentage de cholangiomes ; en effet, pour certains, actuellement, ces deux aspects morphologiques ont une histogenèse commune qui rend quelque peu artificielle leur distinction.

Nous avons comparé aux travaux antérieurs (tableaux n° VIII, IX, X) les résultats de notre étude anatomique, en ce qui concerne la fréquence respective, selon le sexe et selon l'âge, de différents types histologiques d'épithélioma trouvés.

1° L'HEPATOME

La plupart de nos hépatomes ont une disposition trabéculaire avec boyaux pleins en « doigt de gant ». Beaucoup plus rarement, ils revêtent le type massif dense avec plasmodes multinucléés. Parfois, on observe une différenciation de type pseudo-glandulaire, acineux ou vésiculaire.

Cet hépatome s'entoure d'une stroma-réaction qui nous a paru très importante dans sept cas. Mais, comme on le sait, jamais le cancer n'a fait apparaître à lui seul des lésions de type cirrhotique. L'importance de la stroma-réaction ne s'est jamais accompagnée d'une modification notable de la durée d'évolution.

2° LE CHOLANGIOME

Le cholangiome (synonyme : épithélioma cholangio-cellulaire, cancer alvéolaire, cancer des voies biliaires intra-hépatique) s'est présenté dans les dix cas sous sa forme commune, de type glandulaire biliaire, avec un stroma fibreux en général abondant.

TABLEAU N^o VIII
Fréquence relative de l'hépatome et du cholangiome malins

AUTEURS	HEPATOME		CHOLANGIOME		HEPATOCHOLANGIOME		RACE
	N	%	N	%	N	%	
EGGEL	100	85	17	15	—	—	Allemands
HERXHEIMER	210	70	90	30	—	—	Allemands
KIKI	17	56,6	13	33	—	—	Japonais
ORCEL et ROLLAND	54	85,7	4	6,3	5	8	Français
PAYET et Coll.	224	93,3	16	6,7	—	—	Noirs d'Afrique
SNIDDERS et STRAUB	56	98	1	2	—	—	Malais
YAMAGIWA	27	64,3	15	35,7	—	—	Japonais
JAKUBOWICZ	20	71,3	5	17,7	3	10,7	Français
AUTEURS	38	76	10	20	2	4	Français

TABLEAU N° IV
Fréquence de l'hépatome et du cholangiome selon le sexe

AUTEURS	HEPATOME				CHOLANGIOME			
	HOMMES		FEMMES		HOMMES		FEMMES	
	N	%	N	%	N	%	N	%
EGGEL	65	68,4	30	31,6	6	42,9	8	57,1
HERXHEIMER	183	77	35	23	—	55	—	45
ORCEL et ROLLAND	48	87	6	13	3	75	1	25
RICHR	7	78	2	22	2	100	0	0
YAMAGIWA	17	80,95	4	19,05	4	50	4	50
JAKUBOWICZ	14	70	6	30	3	60	2	40
AUTEURS	25	65,7	13	34,3	7	70	3	30

3° L'HEPATO-CHOLANGIOME

La forme mixte d'hépto-chonlangiome a été rencontrée deux fois (4 %3. Elle est caractérisée par la coexistence dans la même lésion des deux types de tumeur.

Quelle que soit la forme histologique, des lésions de nécrose plus ou moins importantes sont fréquentes et on une allure prédominante sur sept coupes, au point qu'elles sont susceptibles de rendre le diagnostic histologique difficile — confusion possible avec l'abcès du foie.

4° LA COEXISTENCE CANCER-CIRRHOSE

La coexistence cancer-cirrhose sur une même préparation est observée 21 fois. Il s'agit de 15 hépatomes, 5 chonlangiomes et une forme mixte. On note la proportion relativement importante de cholangiomes greffés sur cirrhose puisqu'ils correspondent à la moitié de nos chonlangiomes. Cette proportion est supérieure à celle habituellement signalée dans la littérature : 21 % pour ROULET, 0 % pour DAVIES, 0 % dans la thèse JAKUBOWICZ. Cette disproportion peut s'expliquer en partie par le caractère limité de notre série (10 cholangiomes au total).

Aucun caractère particulier ne permet d'individualiser les cirrhoses sur lesquelles se développe le cancer. Il s'agit, en règle générale, d'une cirrhose annulaire, type cirrhose éthylique. Une fois, cette cirrhose était fortement pigmentée sans qu'on puisse parler d'hémochromatose vraie ; une fois, il s'agissait d'une cirrhose post-nécrotique. Enfin, dans un cas, le cancer a été isolé au sein d'un nodule de régénération, sans doute parce que le prélèvement a été fait à un stade de début.

5° LA COEXISTENCE CANCER-HEMOCHROMATOSE

La coexistence cancer-hémochromatose a été complètement étudiée par GUICHARD, TOMMASI à Lyon, par ORCEL, FAUVERT et BENHAMOU, et par CACHIN à Paris. Dans nos trois observations, il s'agit d'un hépatome trabéculaire multicentrique disposé en lobules encerclés de fibrose, ce qui est le type le plus fréquent. Mais toutes les dispositions architecturales peuvent être rencontrées. Le chonlangiome est exceptionnel. Dans un cas de GUICHARD, il s'agissait d'un hépto-cholangiome.

Le point intéressant concerne la répartition de la surcharge pigmentaire.

Classiquement, dans la majorité des cas, elle est disposée dans les hépatocytes non cancéreux, dans la fibrose et le tissu réticulo-endothélial ; par contre, elle est totalement absente des cellules néoplasiques et du néostroma du néoplasme (GUICHARD et TOMMASI, ORCEL).

Beaucoup plus rares sont les observations dans lesquelles il existe une surcharge pigmentaire de cellules néoplasiques. Ce fait est signalé par CACHIN et nous le retrouvons dans une de nos observations (n° 47). Mais cette surcharge est discrète et demeure sans aucune mesure avec l'intense pigmentation du parenchyme.

En définitive, tout se passe comme si la cellule cancéreuse était inapte à la surcharge pigmentaire.

6° *LES METASTASES*

Les métastases que nous avons rencontrées au niveau des côtes, des poumons, de la plèvre, du péricarde, du péritoine, de l'enveloppe ovarienne et des ganglions du pédicule hépatique reproduisent la structure de la tumeur primitive. Dans les cancers sur hémochromatose, ces métastases ne sont pas pigmentées.

CHAPITRE VII

TRAITEMENT

Le traitement du cancer primitif du foie est, comme celui de tous les cancers humains, un problème angoissant. Etant donné notre ignorance actuelle sur l'étiopathogénie de cette affection, nous ne pouvons lui opposer aucune prophylaxie efficace.

Dans le but curatif, nous avons eu recours, avec des résultats variables, aux moyens antitumoraux actuellement en usage.

LES ANTIMITOTIQUES

L'emploi des antimittotiques, par voie générale, seuls ou associés aux corticoïdes et autres moyens thérapeutiques symptomatiques (transfusions de sang isogroupe, vitamines), a eu parfois une action immédiate heureuse. Nous avons utilisé le *bisbeta-chloretamine* (Caryolysine), le *cyclophosphamide* (Endoxan).

Onze de nos malades ont reçu ces traitements et nous avons noté des améliorations subjectives de l'état général et, chez quelques-uns, une régression du volume hépatique. Mais l'évolution générale n'en a pas été modifiée pour autant. En définitive, ces résultats nous ont paru décevants.

Ceci semble être l'avis de plusieurs auteurs :

— DARGENT, G. POMMATAU et J.-P. REVILLARD (réf. 13) rapportent la même constatation et ne trouvent ces traitements licites que dans la phase avancée des cancers.

— LORTAT-JACOB et Coll. (réf. 29), dans une étude sur les perfusions hépatiques de nouvelles substances antimittotiques pouvant être introduites dans la circulation de cet organe sans danger toxique pour le reste de l'organisme, conclut : « Les résultats de ces traitements sont certes assez décevants, mais quelques succès durables justifient la persévérance ».

LA RADIOTHERAPIE

La radiothérapie et l'or colloïdal radioactif ne nous ont donné aucun résultat satisfaisant dans le traitement de l'épithélioma primitif du foie.

LA CHIRURGIE

La chirurgie, par l'hépatectomie réglée droite ou gauche, constituerait, pour le moment, le seul espoir. Mais il semble que l'on ne puisse pas trop espérer de cette méthode thérapeutique. Car, en effet, d'une part elle n'est applicable qu'aux seuls cancers en masse unique et l'anatomie pathologique nous a montré combien rares sont ces formes au moment où le diagnostic de cancer est fait ; et, d'autre part, les récidives sur foie restant et les métastases surviennent fréquemment au cours de la même année.

Dans notre série de 50 observations, une seule malade a pu bénéficier de cette intervention (observation n° 50). Elle a été opérée avec succès en octobre 1957 d'un hépatome malin confirmé par l'histologie. Les suites opératoires ont été relativement simples et, deux mois après, la malade reprenait son travail. Elle se portait parfaitement bien jusqu'en début mai 1959 où elle est revenue dans le Service pour l'apparition d'un ictère par rétention. Une nouvelle intervention montre une compression totale des voies biliaires au niveau du hile hépatique et décèle des métastases dans le lobe gauche. Elle meurt huit jours après l'opération dans un tableau d'ictère grave.

A titre de comparaison, voici les conclusions de F. FEKETE (*in* réf. 29): « Les guérisons définitives sont, à l'heure actuelle, exceptionnelles, et l'on doit même reconnaître que les récidives dans le foie restant et les métastases surviennent, en règle générale, de façon précoce, dans les six mois ou dans l'année. Cependant, quelques survies éloignées sont rapportées, dépassant deux ans : — CLATWORTHY (enfant opéré à 5 mois : lobectomie droite pour lymphangiome) ; — BRUNSCHWIG (4 ans), ZAVALATA (6 ans), NYSTROM (8 ans) ; — QUENU et TACOUELIN (10 ans). Dans l'état actuel des choses, le cancer primitif du foie conserve donc un pronostic hautement péjoratif. La chirurgie réglée, avec abord premier des vaisseaux hilaires et sus-hépatiques, autorise des exérèses plus larges et plus sûres. Elle permet de donner à quelques malades une chance de guérison qui, pour être mince, n'en mérite pas moins d'être tentée, comme on le fait pour un cancer de l'œsophage ou de la région duodéno-pancréatique ».

CONCLUSIONS

Au cours de cette étude, nous avons passé en revue les aspects étiologiques, cliniques, biologiques, anatomiques et thérapeutiques des cancers primitifs du foie à propos de 50 observations personnelles.

I

Les notions classiques d'étiologie dans notre pays ont été confirmées : prédominance masculine, 34 hommes (68 %) contre 16 femmes (32 %) ; âge moyen, 60 ans (60 ans et 4 mois pour les hommes et 59 ans pour les femmes) ; précession d'une cirrhose dans 48 %. Par contre, il est fait mention d'un cas de cancer chez un diabétique gras et trois cas de cancer sur hémochromatome idiopathique.

II

Au point de vue clinique, l'hépatomégalie reste le signe le plus fréquent. Par contre, l'ascite, l'ictère et les hémorragies digestives sont un peu moins fréquents que ne le voudraient les données classiques.

III

L'étude biologique souligne l'absence de signes particuliers au cancer primitif du foie, sauf peut-être l'hyperphosphatasémie alcaline en dehors de tout syndrome de rétention biliaire (retrouvée dix fois sur 15 dosages). L'hypoglycémie semble un test moins fidèle.

IV

Les moyens techniques de diagnostic : radiographie, splénoportographie, gammagraphie et laparoscopie, n'apportent souvent que des arguments indirects, non pathognomoniques et le diagnostic de certitude du cancer primitif du foie repose actuellement sur les seuls arguments anatomo-pathologiques fournis par la ponction-biopsie du foie (ou l'autopsie).

V

Le diagnostic clinique s'appuie sur le regroupement de différents signes en deux formes principales : la forme cirrhotique, dominée par l'hépatomégalie, l'ascite, les œdèmes des membres inférieurs, l'ictère, revêtant l'aspect d'une cirrhose décompensée, avec signes biologiques d'insuffisance hépatique ; et la forme tumorale, dominée par l'hépatomégalie le plus souvent multinodulaire.

VI

La durée d'évolution est variable de quelques semaines à plusieurs années sans qu'aucun élément pronostique puisse être fourni. Cependant, dans les trois cas de cancer primitif du foie greffés sur hémochromatose, la survie a été brève. Ceci nous a permis de considérer trois formes évolutives : la *forme habituelle* (de 2 à 12 mois d'évolution), la *forme foudroyante* (de quelques heures à 45 jours d'évolution), et la *forme lente* évoluant plus d'un an (trois cas sur cinquante, soit 6 % dans notre série).

VII

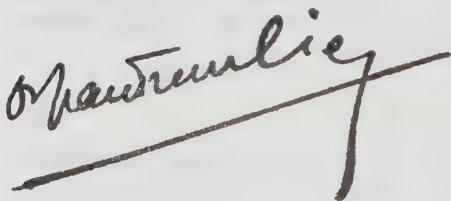
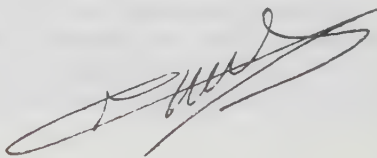
L'anatomie pathologique a permis de confirmer les aspects classiques macroscopiques (cancer à masse unique : 5 cas sur 38 autopsies, soit 13 % ; cancer multinodulaire : 29 cas sur 38 autopsies, soit 76 %) ; et microscopiques (hépatome : 38 cas sur 50, soit 76 % ; cholangiome : 10 cas sur 50, soit 20 % ; et hépato-cholangiome : 2 cas sur 50, soit 4 %). Deux faits méritent d'être signalés : l'association possible du cholangiome à une cirrhose (rencontrée cinq fois sur dix) et la rareté des cancers en masse unique, bien localisée.

VIII

Du point de vue thérapeutique : les traitements médicamenteux par les antimitotiques n'ont donné que des résultats passagers ; la radiothérapie est sans effet ; la chirurgie, par l'hépatectomie réglée, seul espoir actuel, n'a que des indications très limitées, étant donné la relative rareté des formes en masse unique bien circonscrite pouvant se prêter à une hépatectomie réglée (un seul cas dans notre série de 50 cancers primitifs du foie).

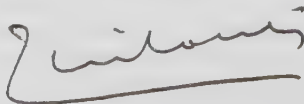
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
M. GIRARD.

Vu :
LE DOYEN.

A large, stylized handwritten signature in dark ink, likely belonging to the Dean.A handwritten signature in dark ink, likely belonging to M. Girard.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 2 juin 1964.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
P. LOUIS.

A handwritten signature in dark ink, likely belonging to P. Louis.

BIBLIOGRAPHIE

Le nombre des publications médicales consacrées à l'étude du cancer primitif du foie est considérable. Nous ne rapportons dans cette bibliographie que les ouvrages qui ont été consultés et qui nous ont permis de réaliser ce travail.

1. BECKER (B.-J.-P.) et CHATGIDAKIS (C.-B.). — Primary Carcinoma of the liver in Johannesburg. *Acta Unio Internationale Contra Cancrum*, 1961, vol. XVII, n° 5-6.
2. BENHAMOU (P.-P.) et FAUVERT (R.). — Le cancer primitif du foie en France. *Sem. Hôp. Paris*, 1958, 34, 121.
3. BENHAMOU (J.-P.), VIALLET (A.) et FAUVERT (R.). — Les manifestations paranéoplasiques des cancers primitifs du foie. *Journées Françaises de Gastro-Entérologie*, Paris, 13 et 14 octobre 1963. Tumeurs Malignes du Foie. Masson et C^{ie}, édit., 1-39.
4. BENNET (J.), CHALUT (J.), PARAF (A.) et PROT (D.). — Diagnostic radiologique des tumeurs malignes du foie. *Idem*, 237-250.
5. BERMAN (Ch.). — Primary Carcinoma of the liver. Lewis and C^o, édit., London, 1951.
6. BONFILS (S.), RICHIR (C.) et CARON (H.). — Aspect habituel du cancer primitif du foie. *Arch. Mal. App. Dig.*, 43, 1954, 805-818.
7. BONFILS (S.), DEMEULENAERE (L.), BERNADES (P.) et LAURIJSSENS (M.). — Caractères cliniques des cancers primitifs du foie (à propos de 55 observations personnelles). *Journées Françaises de Gastro-Entérologie*, Paris, 13 et 14 octobre 1963. Tumeurs Malignes du Foie. Masson et C^{ie}, édit., 121-170.
8. CACHIN, PERGOLA et VERON. — Hémochromatose et cancer primitif du foie. *Sem. Hôp. Paris*, 28 avril 1960.
9. CAMAIN (R.). — Données pathogéniques et étiologiques concernant le cancer primitif du foie. Strasbourg, mai 1956. Masson, édit., 1958.
10. CAMAIN (R.) et NETIK (J.). — Le cancer primitif du foie en Afrique Occidentale Française. *Acta Unio Internationalis Contra Cancrum*, 1961, vol. XVII.
11. CAROLI (J.). — Les ictères par rétention. Diagnostic médico-chirurgical. Masson, édit., 1956.
12. CAROLI (J.). — Place de la Scintillographie radio-active dans le diagnostic des tumeurs malignes du foie. *Journées Françaises de Gastro-Entérologie*, Paris, 13 et 14 octobre 1963. Tumeurs malignes du foie. Masson et C^{ie}, édit., 225-236.
13. DARGENT (M.), POMMATAU (E.) et REVILLARD (J.-P.). — Place de la Chimiothérapie dans la thérapeutique des cancers d'après une expérience clinique (hémopathies exceptées). *Sem. Hôp. Paris*, 14 février 1964, 445-451.
14. DELCOURT (A.-R.) et VAN DER HEUDEN. — Cancer primitif du foie. Données biologiques. *Acta Gastro-Entérol. Belg.*, 1955, 18, 873-879.

15. DESBUQUOIS (B.), BENHAMOU (J.-P. et FAUVERT (R.). — Exploration fonctionnelle hépatique au cours des tumeurs malignes du foie. *Journées Françaises de Gastro-Entérologie*, Paris, 13 et 14 octobre 1963. Tumeurs Malignes du Foie. Masson et C^{ie}, édit., 171-197.
16. FAUVERT (R.) et Coll. — Biologie du cancer primitif du foie. Strasbourg, mai 1956, Masson, édit., 1958 (1).
17. FAUVERT (R.) et BENHAMOU (J.-P.). — Le cancer primitif du foie. *Revue Française Et. et Biol.*, 1959, 4, 668.
18. GALLU (P.). — Le cancer primitif du foie. *Acta Gastro-Entérol. Belg.*, 1956, 553-570.
19. GIRARD (M.). — L'adéno-cancer du foie avec cirrhose. *Revue du Praticien*, t. VIII-6, 21 février 1958, 621-626.
20. GIRARD (M.), PLAUCHU (M.) et REVILLARD (J.-P.). — Quelques aspects étiologiques du cancer primitif du foie chez l'adulte. Le cancer sur cirrhose et sur hémochromatose: A propos de 50 observations. *Arch. Mal. App. Dig.*, 1963, 52, n° 12, 1230-31.
21. GIRARD (M.), PLAUCHU (M.), REVILLARD (J.-P.) et GIRARD (R.). — Manifestations symptomatiques et évolutives, principales méthodes du diagnostic des cancers primitifs du foie. A propos de 50 observations. *Arch. Mal. App. Dig.*, 1963, 52, 1242-45.
22. GUICHARD (A.), DELAHAYE (J.-P.), PELLET (M.) et TOMMASI (M.). — Adéno-cancer du foie avec cirrhose pigmentaire et hémochromatose. *Lyon Médical*, n° 43, 21 octobre 1956, 361-369.
23. GUICHARD (A.) et TOMMASI (N.). — Cancer primitif du foie avec cirrhose et hémochromatose. *Journ. Méd. Lyon*, 1958, 39, 377.
24. GRANDMOTTET (P.). — Le traitement des cirrhoses alcooliques avec ascite. *Thèse*, Lyon, 1958.
25. HIGGINSON (J.) et STEINER (P.-E.). — Cirrhosis and Primary liver Cancer in the Non-White Population of Johannesburg South Africa. *Acta Union Internationalis Contra Cancrum* (déjà cité).
26. JAKUBOWICZ (B.). — Considérations anatomo-cliniques à propos de 28 cancers primitifs du foie. Les Relations cancer-cirrhose. *Thèse*, Lyon, 159.
27. LEBRETON (E.), BOY (J.), CHANY (E.), FRAYSSINET (C.), JACOB (A.), MOULE (Y.) et DE RECONDO (A.-M.). — Hépatome expérimental du rat. *Journ. Franç. de Gastro-Entérol.*, Paris, 13-14 octobre 1963. Tumeurs Malignes du Foie. Masson, édit., 1-39.
28. Les cancers du foie et des voies biliaires. *Rapports présentés à la V^e Réunion plénière de la Société Anatomique de Paris* (Congrès International des Anatomo-pathologistes de langue française), Strasbourg, 25-26 mai 1956. Masson, édit., 1958.
29. LORTAT-JACOB (J.-L.) et Coll. — Indications thérapeutiques chirurgicales des tumeurs malignes du foie. *Journ. Franç. de Gastro-Entérol.*, Paris, 13-14 octobre 1963. Tumeurs malignes du foie. Masson, édit., 291-320.
30. MAC DONALD (R.-A.). — Cirrhosis and Primary Carcinoma of the liver. Changes in their occurrence at the Boston City Hospital. 1947-1954. *New England J. Med.*, 20 déc. 1956, 255, 1179-1183.
31. ORCEL (L.). — Le cancer primitif du foie, étude anatomo-pathologique. *Revue du Prat.*, t. VIII-6, 21 février 1958, 581-595.
32. ORCEL (L.). — Les aspects structuraux des épithéliomas primitifs du foie chez l'homme (étude de 26 cas français). *Sem. des Hôp. de Paris*, 1958.
33. ORCEL (L.). — Les aspects structuraux des épithéliomas primitifs du foie. *Path. Biol.*, 1958, V-VI, 337.

34. ORCEL (L.) et ROLAND (J.). — Etude anatomo-pathologique des épithéliomas primitifs du foie chez l'homme. *Journ. Franç. de Gastro-Entérol.*, Paris, 13-14 octobre 1963. Tumeurs Malignes du Foie. Masson, édit., 251-289.
35. PAYET (P.), CAMAIN (R.) et PENE (P.). — Le cancer primitif du foie. *Revue Intern. d'Hépatol.*, 1956, t. 6, 1-86.
36. PAYET (M.), PENE (P.), CAMAIN (R.), SANKALE (M.), ANCELLE (J.-P.) et REVILLARD (J.-P.). — La Ponction-Biopsie Hépatique dans le diagnostic du Cancer primitif du foie en milieu ouest-africain. *J.M.L.*, 20 octobre 1963, 1537-1557.
37. PERGOLA (F.) et CACHIN (M.). — La laparoscopie dans le diagnostic du cancer primitif du foie. *Journ. Franç. de Gastro-Entér.*, Paris, 13-14 octobre 1963. Tumeurs Malignes du Foie. Masson et C^o, édit., 151-153.
38. PHILIPOT (R.-Y.). — Les cancers primitifs du foie d'évolution lente. *Thèse*, Lyon, 1961.
39. PLAUCHU (M.), GIRARD (M.), FEROLDI (J.), DELAHAYE (J.-P.), TOMMASI (M.) et JAKUBOWICZ (B.). — Considérations anatomo-cliniques à propos de 28 cancers primitifs du foie. Les relations cancer-cirrhose. *J.M.L.*, 20 février 1960, 52, n^o 12, 1230-31.
171-191.
40. PLAUCHU (M.), FEROLDI (J.), TOMMASI (M.), Mlle STERLIN et REVILLARD (J.-P.). — Anatomie pathologique des hémochromatoses (à paraître).
41. PLAUCHU (M.), REVILLARD (J.-P.), GIRARD (R.), DELAYE (J.) et GIRARD (M.). — Sur quelques aspects cliniques, biologiques et anatomiques du cancer primitif du foie chez l'adulte (à propos de 50 observations). *J.M.L.*, 20 octobre 1963, 1493-1518.
42. PLAUCHU (M.), GIRARD (M.) et REVILLARD (J.-P.). — Les formes cliniquement cirrhotiques du cancer primitif du foie. *Arch. Mal. App. Digest.*, 1963, 52, n^o 12, 1245.
43. PLAUCHU (M.), GIRARD (M.) et REVILLARD (J.-P.). — Constatations anatomo-pathologiques à propos de 50 observations de cancer primitif du foie. *Arch. Mal. App. Dig.*, 1963, 52, n^o 12, 1308.
44. PLAUCHU (M.) et REVILLARD (J.-P.). — Le diagnostic clinique des cancers primitifs du foie (à paraître).
45. RICHIR (Cl.), BONFILS (S.), SORS (Ch.) et CARON (H.). — Etude histologique de 11 cas de cancers primitifs du foie. *Rev. Intern. Hépatol.*, 1956, 6-1, 87-107.
46. RICHIR (Cl.) et QUENUM (C.). — Etiologie des cancers primitifs du foie en Afrique Noire. *Journ. Franç. de Gastro-Entérol.*, Paris, 13-14 octobre 1963. Tumeurs Malignes du Foie. Masson, édit. 97-116.
47. ROULET (F.-C.). — Anatomie pathologique du cancer primitif de la travée hépatique. Masson, édit., 1958, 99-110 (1).
48. THOMSON (J.-G.). — Cirrhosis of the liver in Europeans, coloureds and Native African in Cap Town. *Acta Unio Internationalis Contra Cancrum* (déjà cité).
49. THOMSON (J.-G.). — Primary Carcinoma of the liver in the three Ethnic Groups in Cap Town. *Acta Union Internationalis Contra Cancrum* (déjà cité).
50. VACHON (A.), PLAUCHU (M.), PALIARD (P.), Mlle STERLIN et REVILLARD (J.-P.). — A propos d'une nouvelle observation de cancer primitif du foie, greffé sur hémochromatose idiopathique familiale. *J.M.L.*, 20 octobre 1963, 1521-1530.
51. VIARD (H.) et MICHAUD (P.). — Hépatectomie droite réglée pour hépatome. Hépat-Jejunostomie pour récurrence néoplasique. *Ann. Chir.*, 1960, vol. 14, n^o 5-6, 297-302.

TABLE DES MATIÈRES



INTRODUCTION	11
HISTORIQUE	13
PREMIERE PARTIE :	
Cinq observations du PROFESSEUR A. GUICHARD	15
Vingt deux observations du PROFESSEUR M. GIRARD	29
Dix neuf observations du PROFESSEUR M. PLAUCHU	59
Quatre observations des PROFESSEURS A. VACHON - LEVRAT ET BRETTE - MICHAUD	82
DEUXIEME PARTIE :	
Etude étiologique	87
Etude clinique	94
Etude biologique	101
Etude dianostique	105
Evolution	110
Anatomie Pathologique	114
Traitement	121
Conclusions	123
Bibliographie	125

